







# A NEONATE WITH DYSMORPHIC FACIAL FEATURES


Dr. Salvador Rodríguez Becerra.


- 
- Una mujer de 29 años de edad, ha tenido un niño con dismorfias faciales. El niño nació de término por cesárea. La madre tiene antecedente de epilepsia caracterizada por convulsiones tónico-clónicas; primer episodio ocurrió en sus primeros años de adolescencia.

- 
- Ella quiere un embarazo planeado, sabiendo que un niño nacido de una mujer con epilepsia + los anticonvulsivos, está en mayor riesgo de defectos de nacimiento.
  - Antes de concebir al bebé, la madre tomó 5 mg de ácido fólico por día. Durante su embarazo, había estado tomando 750 mg de ácido valproico (VPA) dos veces al día (el límite superior de la dosis segura) para controlar sus crisis.

- 
- Ella solicitó el asesoramiento genético para determinar si su hijo aún no nacido se vería afectado.
  - En la semana 12 de gestación fue derivada para la ecografía prenatal de rutina, y además accedió a someterse a una prueba de detección (alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriónica humana y los marcadores de estriol no conjugado).


- 
- El monitoreo fetal se realizó con la ecografía para evaluar el crecimiento fetal, comprobar posibles malformaciones congénitas, y evaluar el volumen de líquido amniótico.
  - El examen de ultrasonido a las 17 semanas de gestación reveló una serie de características anormales que sugieren un trastorno cromosómico numéricas, también se encontró el feto pequeño para la edad gestacional.

- 
- Las muestras de líquido amniótico se tomaron para realizar el diagnóstico citogenético prenatal. Opciones de embarazo, incluyendo la terminación del mismo, se discutieron con los padres, con la decisión de los padres a continuar con el embarazo.




El resultado de la prueba cuádruple fue positiva. La reacción en cadena de polimerasa fluorescente cuantitativa se utiliza para la detección prenatal de los cromosomas 13, 18 y 21 y de X y Y aneuploides.

- Esta prueba fue elegida porque ofrece resultados confiables que están disponibles en unas pocas horas después de la toma, además, requiere muestras pequeñas (1,5 ml de líquido amniótico).
  - La prueba mostró un número normal de cromosomas. El cariotipo convencional se indica como un hombre normal: 46, XY. Los estudios de ultrasonido, se excluyen malformaciones del corazón y los órganos internos

- 
- En la exploración física después del parto, el bebé tiene una apariencia facial que incluye una frente con prominencia central, una línea de implantación baja, la deficiencia las cejas, hipertelorismo, epicanto, puente nasal bajo, con una nariz corto, hipoplasia del tercio medio facial , orejas de implantación baja y micrognatia.





- 
- El niño también se observa que tiene un cuello corto, manos y los pies anchos. El examen neurológico revela la presencia de hipotonía.










- 
- What is the likely diagnosis?
  - Fetal valproate syndrome
  - Trisomy 18 (Edwards syndrome)
  - Structural chromosome abnormality syndrome
  - Fetal alcohol syndrome

- 
- En este caso, el síndrome fetal por valproato (FVS) se detectó por ecografía prenatal, sin espina bífida o anomalías del corazón. Al nacer, el diagnóstico fue confirmado por los hallazgos clínicos.


- 
- La exposición prenatal al valproato durante el primer trimestre del embarazo podría haber provocado la enfermedad, a pesar de que el recién nacido no se manifestaron todos los criterios principales de diagnóstico, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, la espina bífida), anomalías congénitas cardiovasculares, anomalías genitales (por ejemplo, hipospadias), o defectos en dedos y orfejos.


- 
- Hay una mayor incidencia de anomalías congénitas mayores y menores en los niños nacidos de madres epilépticas (6-7% en comparación con el 2-3% de la población general). Entre los factores que pueden contribuir a esta son las convulsiones que conduce a la hipoxia durante el embarazo , una predisposición hereditaria a malformaciones debido a factores intrínsecos materna, así como los efectos teratogénicos de los anticonvulsivos.





- 
- FVS resulta cuando el feto está expuesto a cualquiera de AVP o valproato de sodio en el útero.


AVP es un teratógeno potencial bien documentado. Varios factores contribuyen a la teratogenicidad del ácido valproico. Estos incluyen el número de fármacos que se coadministran, las diferencias en el metabolismo de la madre e infantil, y la edad gestacional del feto en la exposición.


- 
- Además, los investigadores han sugerido que la epilepsia en la madre podría ser teratogénicos por sí mismo. De mayor preocupación es la posibilidad de teratogénesis debido a la exposición a medicamentos anticonvulsivos.
  - El patrón de las anomalías encontradas con FVS aún no está bien definido, y un fenotipo amplio y en ocasiones malformaciones graves ha sido descrito en los últimos 25 años.


- 
- En los seres humanos, el uso de VPA durante el primer trimestre del embarazo aumenta los riesgos para la espina bífida, anomalías en el corazón, las extremidades, cráneo faciales. Así como paladar hendido. La dosis y el momento de la exposición VPA pueden influir en el resultado del embarazo.

- 
- La exposición durante el primer trimestre es más probable que causen anomalías porque este es el principal período de desarrollo estructural en el feto. VPA atraviesa la placenta, donde puede ejercer sus efectos teratogénicos.


- 
- VPA las concentraciones séricas son más altas en el feto que en la madre y las altas concentraciones aumentan el potencial embriotóxico de VPA. Los efectos parecen estar relacionados con la dosis. Además de los defectos del tubo neural, relacionada con la dosis los efectos asociados con VPA incluyen rasgos faciales dismórficos y una reducción en el coeficiente intelectual. En general, las dosis de > 1000 mg / d se han visto implicados en todas estas anomalías.


- 
- El mecanismo exacto de teratogenicidad no está claro, pero AVP se ha demostrado que causa cambios en la expresión génica HOX in vitro (que regulan los patrones de desarrollo en animales y humanos), así como las mutaciones de estos genes, que puede producir cambios fenotípicos fácilmente visible.


- 
- La frecuencia estimada de las dismorfias faciales y de las malformaciones menores después de la exposición VPA en el útero es del 50-75%. El riesgo de defectos del tubo neural en el útero después de la exposición VPA se ha estimado en 1.5%. La mayoría de informes describe la espina bífida se producen con más frecuencia que la anencefalia.


- 
- La asociación de la exposición VPA con la deficiencia de zinc materna también ha sido sugerido como una posible causa de defectos del tubo neural. En la administración de ácido fólico ayuda a proteger contra los defectos del tubo neural y VPA interfiere con el metabolismo del ácido fólico, los pacientes que toman este medicamento se pueden beneficiar con la administración de ácido fólico antes de la concepción.





- 
- La hipotonía en el SFV a menudo se produce entre 12 y 48 horas después del nacimiento. La asociación entre la exposición a AVP y retraso en el desarrollo ha sido confirmado en varios informes y también se correlaciona con este caso.
  - Crecimiento postnatal a menudo parece normal. En este caso, el niño tenía retraso moderado del crecimiento.


- 
- Aproximadamente el 2% de las mujeres embarazadas que toman AVP tienen niños con SFV y los síntomas de la enfermedad pueden variar, incluso entre hermanos. El ácido fólico puede afectar a una variedad de mecanismos epigenéticos y puede actuar como un agente ambiental que contribuye a la variabilidad fenotípica


- 
- Por lo tanto, la variabilidad en la presentación clínica puede ser influenciada por muchos factores, tales como convulsiones maternas que conducen a períodos de hipoxia durante el embarazo, la ingesta de ácido fólico, la dosis y el tiempo de exposición al AVP.

- 
- Las diferencias genéticas en la susceptibilidad a malformaciones (es decir, la predisposición a malformación debidas a un perfil genético metabólico materno, el cual puede interactuar con los medicamentos anticonvulsivos y causar un defecto congénito) también pueden influir en la variabilidad del cuadro clínico.


- 
- Los efectos a largo plazo de la SFV, incluyen el autismo, alteraciones en el habla, lenguaje y dificultades de aprendizaje. Cuando se hace el diagnóstico, el niño debe ser remitido a los servicios de intervención temprana a través de su escuela.
  - Estos servicios incluyen terapia física, terapia ocupacional, terapia de lenguaje y escuela de educación especial.


- 
- En este caso, una mujer con epilepsia y su pareja sana (ambos sin antecedentes familiares de epilepsia) fueron informados de que las mujeres con epilepsia tienen un mayor riesgo de concebir un niño con síndrome fetal por valproato (SFV), una enfermedad congénita poco frecuente.


- 
- Debido a que experimentó convulsiones tónico-clónicas, la mujer estaba preocupada por si podría concebir un hijo sano. Junto con el neurólogo y el obstetra, la mujer cuidadosamente planificó su embarazo y buscó la manera de minimizar los riesgos de defectos congénitos y sus complicaciones.


- 
- Antes de su embarazo, ella tomó 5 mg de ácido fólico por día, evitó fumar, la cafeína, el alcohol y el estrés. Ella consultó a un genetista para determinar los posibles riesgos. Durante el embarazo, recibió monoterapia con valproato para controlar sus convulsiones.



- 
- Aunque el embarazo fue normal, los resultados de las pruebas prenatales indicaron la presencia de SFV.
  - La pareja fue informada sobre el feto afectado y eligieron continuar con el embarazo. Al término, la mujer tuvo un bebé con rasgos dismórficos compatibles con SFV.


- 
- Después del nacimiento, el bebé presentó hipotonía central y periférica y retraso en el crecimiento. El pronóstico a largo plazo en los casos de SFV depende de la presencia de los principales defectos asociados (espina bífida, paladar hendido y anomalías cardíacas).

- 
- Usted está explorando a un paciente neonatal con espina bífida, paladar hendido, y nota defectos del corazón. La madre del niño tiene un historial de ataques epilépticos. Basándose en la apariencia clínica y los hallazgos, se sospecha el diagnóstico de la SFV



- ¿Cuál de las siguientes opciones se asocia con daño fetal posible y pedirá investigar más para esta condición?

- Prenatal folic acid exposure
- Maternal diabetes
- Maternal VPA ingestion
- Maternal seizures in pregnancy

- 
- ¿Cuál de las siguientes estudios son necesarios para establecer definitivamente el diagnóstico de la SFV en el paciente descrito en la pregunta anterior?
  - Amniocentesis
  - Prenatal ultrasound for major organ malformations
  - History of VPA exposure in utero
  - VPA serum concentration at birth
  - All of the above