



DIAGNÓSTICO PRENATAL DE GASTROSQUISIS RECURRENTE EN CALI, COLOMBIA: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Diagnosis of recurrent gastroschisis in Cali, Colombia: A case report and review of the literature

Diana Soley Olivares-Concha, MD¹; Julián Delgado-Gutiérrez, MD²; Juan Carlos Quintero-Mejía, MD³

Recibido: junio 6/13 – Aceptado: mayo 20/14

RESUMEN

Objetivo: hacer una revisión de la literatura acerca de la fisiopatología en gastrosquisis, en especial lo relativo a las teorías de etiología genética de esta patología.

Materiales y métodos: se presenta el caso clínico de un feto y posterior neonato con diagnóstico de gastrosquisis en una madre con historia previa de otro hijo con la misma patología. Se desarrolló una búsqueda de la literatura en la base de datos Medline/PubMed publicada en español e inglés durante el periodo comprendido entre enero de 2000 a enero de 2013. Se utilizaron los términos: gastrosquisis, pared abdominal, anomalías, genética. Se incluyeron artículos de revisión, reporte de casos y estudios de corte transversal.

Resultados: se revisaron 90 artículos relacionados sobre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la gastrosquisis, y 23 artículos relacionados

con gastrosquisis y genética. La gastrosquisis que se produce en los hermanos es rara, hay solo 14 casos publicados de gastrosquisis familiar en la literatura. Varios estudios epidemiológicos han identificado complejas interacciones entre factores ambientales y múltiples genes.

Conclusión: la gastrosquisis constituye un evento poco frecuente y es de etiología incierta. Esta condición permanece como un dilema epidemiológico y patogénico. Se requiere investigación adicional para aclarar la etiología multifactorial de la gastrosquisis.

Palabras clave: gastrosquisis, pared abdominal, anomalías, genética, patología.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on the pathophysiology of gastroschisis, in particular as refers to the theories of the genetic aetiology of this condition.

Materials and methods: Presentation of a clinical case of a foetus and subsequent neonate diagnosed with gastroschisis, born to a mother with a prior history of another child with gastroschisis. A search was conducted in the Medline/Pubmed database

1 Residente cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Valle, Cali, Colombia. dsolivares1@gmail.com
2 Profesor Asistente, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3 Profesor de cátedra, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

of the literature published in Spanish and English during the period between January 2000 and January 2013. The terms used were gastroschisis, abdominal wall abnormalities, and genetics. Review articles, case reports and cross-sectional studies were included.

Results: Overall, 90 articles relating to the risk factors involved in the development of gastroschisis and 23 articles relating to gastroschisis and genetics were reviewed. Gastroschisis occurring in siblings is rare, and there are only 14 cases of familial gastroschisis published in the literature. Several epidemiological studies have identified complex interactions between environmental factors and multiple genes.

Conclusion: Gastroschisis is an infrequent event of uncertain aetiology. This condition continues to be an epidemiological and pathogenic dilemma. Additional research is required to elucidate the multifactorial aetiology of gastroschisis.

Key words: Gastroschisis, abdominal wall abnormalities, genetics, pathophysiology.

INTRODUCCIÓN

La gastrosquisis (GQ) es una malformación congénita mayor caracterizada por una herniación visceral a través de un defecto de la pared abdominal no cubierto por la membrana peritoneal, más frecuente en el lado derecho, en presencia de un cordón umbilical intacto (1). Su prevalencia previa, de 2,5 x 10.000 nacidos vivos (NV), ha ido en aumento en muchos países, y se estima que en la actualidad alcanza una frecuencia de 5 a 7,5 casos por cada 10.000 NV (2). En nuestro hospital, la prevalencia es de 7,8 x 10.000 NV, con un aumento de la frecuencia cada año (3). La teoría más aceptada acerca del desarrollo de este defecto corresponde a una disrupción de la arteria vitelina derecha (onfalo-mesentérica) en la región umbilical que ocasiona el infarto y la necrosis de la base del cordón con ruptura subsecuente de la pared abdominal y la herniación intestinal a través del defecto (4, 5). Por otra parte, Stevenson *et al.* propusieron que la GQ

es ocasionada por la falla del saco y del conducto de Yolk, al igual que la falla de los vasos vitelinos, para incorporarse al alantoides y al tallo corporal (6, 7).

Se ha descrito un aumento de siete veces en el riesgo de presentar GQ en las madres menores de 20 años de edad (1, 5). Otros factores implicados en el riesgo de GQ corresponden a: tabaquismo, consumo de sustancias psicoactivas, bajo estatus socioeconómico y un mal estado nutricional (2, 8). Aunque la presencia de gastrosquisis entre hermanos de diferentes gestaciones es poco frecuente, se han reportado algunos casos en la literatura y se han propuesto como parte de sus posibles etiologías los patrones de herencia y las explicaciones embriológicas relativas a la formación y la vascularización de la pared abdominal. El aumento en los riesgos de recurrencia observados entre familiares con un niño nacido con GQ sugiere que los factores genéticos juegan un papel importante en su causalidad. El papel genético en la etiología de la GQ aún no ha sido establecido (9).

Dado que la gastrosquisis permanece como una enfermedad de etiología no clara consideramos relevante presentar un caso de ocurrencia en hermanos en diferente embarazo con el objetivo de hacer una revisión de la literatura respecto a su fisiopatología, en especial lo relativo a la teoría genética sobre la misma.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 18 años G2C1V0 quien acude a la consulta de embarazo de alto riesgo obstétrico al Hospital Universitario del Valle en Cali, Colombia, centro de referencia público de tercer nivel de complejidad, que atiende población perteneciente al régimen de aseguramiento subsidiado de salud. Fue vista cuando cursaba una gestación de 13 semanas por fecha de última menstruación. Se realiza ecografía que muestra la presencia de un feto con defecto de pared abdominal paraumbilical derecho sin evidencia de compromiso adicional en la integridad del cordón umbilical. Se visualizó la presencia de asas intestinales libres en la cavidad amniótica, sin

herniación hepática, a través del defecto de la pared abdominal (figura 1), que conduce al diagnóstico de gastrosquisis. La paciente niega consumo de tabaco, alcohol, medicamentos o psicoactivos. Tiene antecedente personal en el primer embarazo, a los 17 años, de feto con gastrosquisis, que finalizó a las 37 semanas, el cual falleció por complicaciones posteriores a la reducción del defecto.

Se realizan ecografías de seguimiento cada dos semanas para vigilar: signos de sufrimiento de asa como dilatación o reforzamiento ecogénico en las mucosas, crecimiento fetal comparativo y pruebas de bienestar fetal (ecografía Doppler fetal y monitoría fetal ante parto) desde la semana 28 de embarazo. Es llevada a cesárea programada a las 37 semanas por protocolo del servicio de Obstetricia, acompañado del equipo de neonatos, terapia respiratoria, y cirugía y anestesiología pediátricas, obteniendo un recién nacido masculino (peso: 2.545 g, Apgar: 8-9) que presenta defecto de pared umbilical con compromiso de estómago e intestino delgado y grueso (figura 2). Se lleva a cierre primario del defecto de la pared abdominal, sin complicaciones. Requirió intubación orotraqueal hasta el tercer día de nacido, se inició vía oral a los 10 días con adecuada tolerancia y se dio egreso a los 17 días de nacido sin complicaciones.



Figura 1. Imagen ecográfica de la cavidad amniótica con asas intestinales flotando libres a la semana 28 del segundo embarazo.

Aspectos éticos. Se solicitó autorización de la paciente para revisar y utilizar los datos relevantes de la historia clínica, extracción de las imágenes de ecografía y toma de fotografías mediante consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad de la información protegiendo los derechos de los pacientes durante todo el proceso.

MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión de la literatura se desarrolló mediante una búsqueda en la base de datos Medline/PubMed publicada en español y en inglés durante el periodo comprendido entre enero del 2000 y junio del 2013. Se utilizaron los términos: gastrosquisis, pared abdominal, anomalías, genética y patología. Se incluyeron artículos de revisión, reporte de casos, estudios de corte transversal. Se analizaron especialmente las teorías etiológicas con énfasis en la publicación de casos de recurrencia que postulan una etiología genética.

RESULTADOS

Se revisaron 90 artículos relacionados sobre los factores de riesgo, etiología, diagnóstico, pronóstico y manejo en el desarrollo de la gastrosquisis; 33 correspondieron a artículos de revisión, 20 reportes de casos, 13 estudios de cohortes y 24 de corte



Figura 2. Imagen posnatal, segundo embarazo. Se aprecian las asas intestinales protruyendo por el defecto de la pared abdominal, sin herniación hepática.

transversal y registros poblacionales. De estos, 23 artículos fueron seleccionados por estar relacionados con las teorías genéticas y no genéticas de la gastrosquisis.

La etiología de la gastrosquisis no está clara y su patogénesis es poco entendida. La que se produce en los hermanos es rara, hay solo 14 casos publicados de gastrosquisis familiar en la literatura. Sin embargo, se han sugerido una variedad de patrones de herencia y explicaciones embriológicas.

Varios estudios epidemiológicos han identificado complejas interacciones entre factores ambientales y múltiples genes (10). Han sido publicados casos recurrentes familiares en hermanos, gemelos monozigóticos con malformación discordante, en hijos del mismo padre y en madre e hijo (11-15). Se han descrito antecedentes familiares de esta malformación en el 2,4% de los casos con diagnóstico de gastrosquisis, y en el 3,5% se encuentran relacionados en familiares en primer grado de consanguinidad (11).

Se han analizado polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP) de genes con posible riesgo de desarrollar GQ, identificando genes relacionados con los mecanismos de angiogénesis, de resistencia dérmica y epidérmica, y de integridad de los vasos sanguíneos, lo que apoyaría la hipótesis de un compromiso vascular en la etiología de la GQ (16). Se identificó una asociación positiva para los genes NOS3 (sin tasa de óxido nítrico 3), NPPA (péptido natriurético auricular), ADD1 (alfa aducina 1) e ICAM1 (molécula de adhesión celular 1) (17). Aunque hay poca evidencia para una causa genética en el desarrollo de gastrosquisis, la recurrencia familiar es hoy mucho más frecuente. La hipótesis de compromiso vascular como parte de la etiología multifactorial involucra factores genéticos y ambientales (18, 19).

Aunque la etiología genética no es clara, los casos de recurrencia familiar de aparición de gastrosquisis generan la discusión acerca de la realización de consejería genética para futuras gestaciones dada la edad de la paciente y su deseo reproductivo. Las

madres con historia familiar o personal de esta malformación deben recibir estudios de diagnóstico prenatal y consejería apropiados (20).

Se requiere investigación adicional para aclarar la etiología multifactorial de la gastrosquisis, así como estudios observacionales y de corte transversal enfocados en la búsqueda de los factores genéticos asociados con gastrosquisis.

CONCLUSIONES

La gastrosquisis ha aumentado su prevalencia en muchos países pero su etiología permanece incierta y difícil de explicar. Se han utilizado estudios entre familiares para evaluar la contribución relativa de los factores ambientales y genéticos en el desarrollo de esta patología. El aumento de los riesgos de recurrencia observados en familias con un niño con gastrosquisis sugiere que los factores genéticos juegan un papel en su etiología. La susceptibilidad genética debe investigarse más a fondo, ya que puede tener un papel importante en la etiología de la gastrosquisis.

REFERENCIAS

1. Holland AJ, Badawi N, Walker K. Gastroschisis: an update. *Pediatr Surg Int.* 2010;26:871-8.
2. Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: international epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008;148C:162-79.
3. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Gastroschisis at hospital of third level in Cali, Colombia, from March 2004 to February 2006.. *Colombia Médica.* 2008;39(Supl 2):35-40.
4. López JA, Castro DM, Venegas CA. Nuevas hipótesis embriológicas, genética y epidemiología de la gastrosquisis. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68: 245-52.
5. Frolov P, Alali J, Klein MD. Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: a review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2010;26:1135-48.
6. Stevenson RE, Rogers RC, Chandler JC, Gauderer MW, Hunter AG. Escape of the yolk sac: a hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. *Clin Genet.* 2009;75:326-33.

7. Komuro H, Hoshino N, Urita Y, Fujishiro J, Sakamoto N, Ono K, et al. Pathogenic implications of remnant vitelline structures in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2010;45:2025-9.
8. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. Human malformations and related anomalies. New York: Oxford University Press; 1993. pp. 882-85.
9. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis and implications for research. *Am J Med Genet Part A.* 2007;143A:639-52.
10. Rasmussen SA, Frías JL. Non-genetic risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008;148C:199-212.
11. Kohl M, Wiesel A, Schier F. Familial recurrence of gastroschisis: literature review and data from the population-based birth registry "Mainz Model". *J Pediatr Surg.* 2010;45:1907-12.
12. Schmidt AI, Glüer S, Mühlhaus K, Ure BM. Family cases of gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2005;40:740-1.
13. Bugge M, Petersen MB, Christensen MF. Monozygotic twins discordant for gastroschisis: case report and review of the literature of twins and familial occurrence of gastroschisis. *Am J Med Genet.* 1994;52:223-6.
14. Nelson TC, Toyama WM. Familial gastroschisis: a case of mother-and son occurrence. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1706-8.
15. Snelling CM, Davies GA. Isolated gastroschisis in successive siblings: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26:591-3.
16. Hillebrandt S, Matern S, Lammert F. Mouse models for genetic dissection of polygenic gastrointestinal diseases. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:155-60.
17. Torfs CP, Christianson RE, Iovannisci DM, et al. Selected gene polymorphisms and their interaction with maternal smoking, as risk factors for gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76:723-30.
18. Feldkamp ML, Bowles NE, Botto LD. AEBP1 gene variants in infants with gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94:738-42.
19. Lammer EJ, Iovannisci DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: a gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008;148C:213-8.
20. Feldkamp ML, Carey JC, Pimentel R, Krikov S, Botto LD. Is gastroschisis truly a sporadic defect?: familial cases of gastroschisis in Utah, 1997 to 2008. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91:873-8.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.