

Hidrocefalia de Walker-Warburg

Descripción de caso clínico

Reggie García Robles, Fernando Suárez, Harvy Velasco, Ignacio Zarante Montoya

RESUMEN

El síndrome de Walker-Warburg es una rara entidad autosómica recesiva que presenta una triada característica de malformaciones oculares, cerebrales y distrofia muscular. Presentamos un recién nacido que fue captado a través de ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas). Las características clínicas, hallazgos paraclínicos y radiológicos junto a un patrón de herencia sugerido por el árbol genealógico corresponden con el diagnóstico de síndrome de Walker-Warburg (Acta Neurol Colomb 2004; 20: 39-43).

Palabras clave: síndrome de Walker-Warburg, síndrome HARD \pm E, malformaciones congénitas, malformaciones oculares, malformaciones cerebrales, distrofia muscular, ECLAMC.

SUMMARY

Walker-Warburg syndrome is a rare autosomal recessive entity characterized for typical eye and brain malformations with muscular dystrophy. We present a case detected by ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas). The clinical characteristics, laboratory findings and radiological images, as well as the heredity pattern suggested for the pedigree analysis fit with the diagnosis of Walker-Warburg syndrome. (Acta Neurol Colomb 2004; 20: 39-43).

Key words: Walker-Warburg syndrome, HARD \pm E syndrome, congenital malformations, ocular malformations, brain malformations, muscular dystrophy, ECLAMC.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Walter-Warburg está caracterizado por lisencefalia (lisencefalia tipo II), agiria, engrosamiento de la corteza, y otras anormalidades cerebrales asociada a retardo mental severo, defectos oculares, anormalidades

genitourinarias, hidronefrosis, y otros defectos con o sin encefalocele (4), se ha reportado en pacientes de diferentes nacionalidades y razas (5).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Producto de cuarto embarazo de madre de 40 años, natural de Tunja, procedente de Bogotá, de ocupación secretaria. Curso con embarazo de alto riesgo por hallazgo incidental de hidrocefalia. Antecedentes maternos: *alérgicos*: macrodantina. Familiares: tía materna con diabetes tipo 2; ginecoobstétricos: menarquia a los 14 años, FUR: 13/11/01, G4P2A1V1C1. Cesárea hace 18 años, en primer embarazo, por producto de sexo femenino con hidrocefalia fetal y fisura labiopalatina, último parto hace 15 años eutócico, sin complicaciones.

Paraclínicos: ecografía obstétrica de tercer trimestre que reportó dilatación asimétrica del sistema ventricular cerebral, actividad física disminuida, líquido amniótico elevado. Ecografía de detalle en donde se evidenció asimetría en cavidades ventriculares con ventrículo izquierdo de mayor tamaño.

Se realizó cesárea obteniéndose producto de sexo masculino, apgar al minuto 4/10, dado por ausencia de esfuerzo respiratorio, cianosis e hipotonía, responde al manejo con oxígeno al 100% con presión positiva. Apgar 8/10 10/10, a los 5 y 10 minutos. Silverman de 1. Ballard de 38 semanas, talla de 50 cm (P.75-90) peso de 3.600 gr (P.90), perímetro cefálico de 44 cm (>P.97). Al examen físico presentaba macrocefalia, fontanelas amplias, orejas de implantación baja, hipoplasia facial izquierda, microftalmia ipsilateral y buftalmos derecho, ictericia mucocutánea. Con diagnósticos iniciales de taquipnea transitoria del recién nacido, ictericia neonatal e hidrocefalia congénita, ingresó a la unidad de recién nacidos para monitorización y fototerapia. Durante la hospitalización permaneció con dificultad respiratoria y diagnóstico de transición pulmonar inadecuada, presentó bradicardias reactivas que no requirieron manejo farmacológico, a los ocho días de vida se realizó

Recibido: 14/07/2003. Revisado: 14/08/2003. Aprobado: 19/01/2004.

Dr. Reggie García Robles: Médico Interno; Dr. Fernando Suárez: Residente de Segundo Año de Genética Médica; Dr. Harvy Velasco: Residente de Primer Año de Genética Médica; Dr. Ignacio Zarante Montoya: MSc. Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia al Dr. Reggie García Robles al Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. e-mail:

derivación ventrículo peritoneal e implantación de sistema valvular de Hakim, en la inducción anestésica presentó paro cardiorrespiratorio y QT prolongado los cuales superó con maniobras de reanimación y reingresó a cuidados intensivos. A los 13 días de vida se documentó mediante placa de tórax y paraclínicos neumonía nosocomial. A los 15 días de vida presentó deterioro del estado general por presencia de atelectasia basal derecha, manejada con soporte y terapia respiratoria, se disminuyeron parámetros ventilatorios hasta extubación. El paciente presentó severo trastorno de la deglución, inicialmente tratado con cirugía antirreflujo, realizada después del manejo de la atelectasia, sin éxito, por lo que se realizó gastrostomía para alimentación enteral. Durante el acto quirúrgico se evidenció estenosis anal, que no se había manifestado clínicamente, se realizó remodelación. Se realizó tarsorrafia derecha para manejo del buftalmos. En el postoperatorio de la gastrostomía, presentó dificultad respiratoria, cianosis marcada y bradicardia requiriendo intubación orotraqueal y manejo ventilatorio, el paciente evolucionó favorablemente y se dio salida con oxígeno permanente, terapia respiratoria ambulatoria y nutrición por gastrostomía, con diagnósticos definitivos de síndrome de Walker-Warburg y atelectasia primaria.

Paraclínicos: TSH neonatal normal, ecografía transfontanelar que evidenció holoprosencefalia. Ecocardiograma normal. Resonancia magnética cerebral simple y de órbitas con hallazgos compatibles con el diagnóstico clínico de síndrome de Walker-Warburg, presentando hidrocefalia obstructiva no comunicante, lisencefalia, agenesia parcial del cuerpo calloso, buftalmos derecho y microftalmos izquierdo, alteraciones en la fosa posterior (Figuras 1 y 2), creatinina fosfokinasa sérica elevada.

Interconsulta a genética: se solicitó valoración de recién nacido con impresión diagnóstica de hidrocefalia y síndrome dismórfico, antecedente de hermana con hidrocefalia. Genética médica describió recién nacido con hipotonía generalizada, macrocefalia con fontanela anterior amplia y tensa, suturas amplias con sutura metópica que va 2 cm rostral a implantación del pelo, hipoplasia mediofacial con orejas rotadas hacia atrás y de baja implantación, hipoplasia de helix, buftalmos derecho y microftalmia izquierda, hipoactivo aunque moviliza cuatro extremidades. Hizo diagnóstico de hidrocefalia y síndrome de Walker-Warburg. Solicitó cariotipo bandeó G (no se realizó) y sugirió valoración por oftalmología y neurocirugía y ecografía renal.

Interconsulta de oftalmología: reportaron en ojo derecho: megalocórnea, buftalmos, córnea transparente y cámara anterior permeable, al fondo de ojo se evidenció hipoplasia foveolar, fondo albino, disco óptico con excavación profunda, vasos en bayoneta; en ojo izquierdo

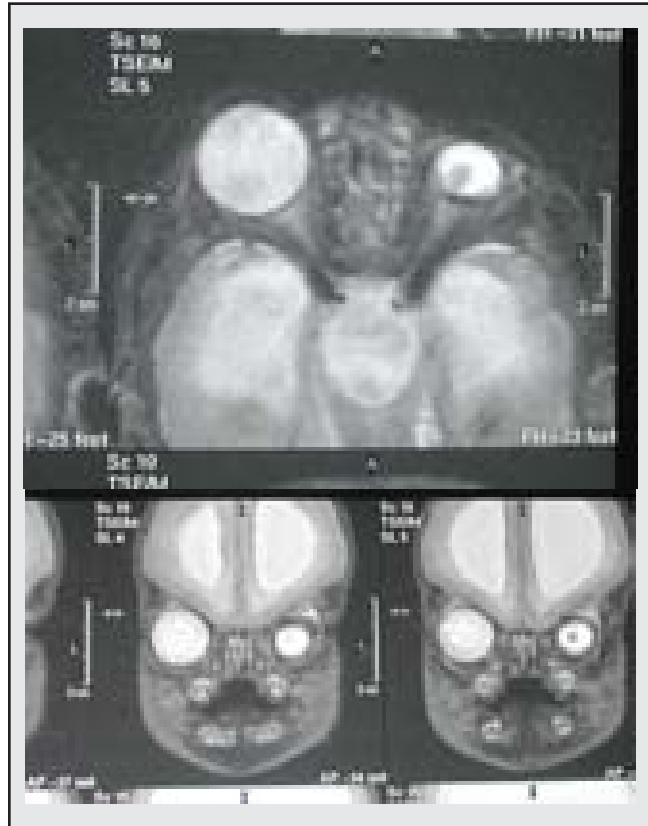


Figura 1. Imágenes de RM cerebral y de órbitas realizadas en el paciente. Aumento en el tamaño del globo ocular derecho y disminución en el tamaño del globo ocular izquierdo con alteración en la señal del contenido del mismo.

se evidenció microftalmos, córnea opaca. Se consideraron hallazgos compatibles con síndrome de Walker-Warburg, se solicitó RM de órbitas.

Interconsulta de neurocirugía: se realizó consulta con impresión diagnóstica de macrocefalia por hidrocefalia y se encontró recién nacido con abombamiento de fontanelas, macrocefalia, microftalmia izquierda, reflejo de Moro positivo, sostén cefálico negativo, moviliza espontáneamente las cuatro extremidades.

Interconsulta de cirugía pediátrica: se solicitó valoración de paciente con hidrocefalia derivada y lisencefalia, quien tolera la vía oral con sonda nasogástrica, se indicó posibilidad de manejo con gastrostomía. Cirugía pediátrica programó el paciente para gastrostomía y cirugía antirreflujo.

Interconsulta de neumología pediátrica: se solicitó valoración de paciente con cuadro broncoobstructivo y atelectasia de base pulmonar derecha.

Se halló paciente con hipotonía generalizada, movilización de secreciones en ambos campos pulmonares,



Figura 2. Severa dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, con cuarto ventrículo de tamaño normal, ausencia completa en el patrón de surcos atribuible a la presencia de lisencefalia, se identifica al parecer una pequeña parte de la región anterior del cuerpo calloso, alteración en la configuración de los hemisferios cerebelosos sin una clara visualización de las folias y con hipoplasia del vermis.

gastrostomía permeable, con oxígeno por cánula nasal a 1 l/min. Se realizó diagnóstico de: atelectasia basal derecha, síndrome hipersecretor secundario, síndrome de Walker Warburg. Paciente con pobre reflejo tusígeno e hipotonía, que favorecen acumulación de secreciones, además de síndrome hipersecretor que favorecían la presentación de cuadros broncoobstructivos, para lo cual se recomendó manejo paliativo y seguimiento de atelectasia de base derecha.

DISCUSIÓN

Inicialmente descrito por Walker en 1942 como un síndrome caracterizado por lisencefalia (agiria), hidrocefalia, microftalmia y displasia retiniana, este desorden fue sugerido como una entidad distinta por Warburg en 1971, quien además sospechó en él un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Los primeros casos familiares fueron reportados por Chemke *et al* en 1975, y todo el espectro de defectos asociados fue delineado por Pagon *et al* en 1978, quienes además acuñaron el término HARD \pm E, por la sigla en inglés de Hydrocephaly, Agyria, Retinal Dysplasia, \pm Encephalocele (1). Otros casos fueron publicados por Pavone *et al*, Federico *et al* en 1988 y se inició la polémica de si la displasia cerebroocular con distrofia muscular y el síndrome de Walker-Warburg eran en verdad la misma enfermedad. Dobyns *et al* en 1989 evaluaron la afección muscular en el síndrome de Walker Warburg e incluyeron

la distrofia muscular en la expresión fenotípica de la enfermedad (2). Algunos sinónimos de este síndrome son síndrome de Chemke, síndrome de Pagon, síndrome de lisencefalia de Walker, síndrome de Warburg, disgenesia cerebroocular (COD), síndrome de disgenesia cerebroocular-distrofia muscular (COD-MD).

El síndrome es letal, con una mortalidad muy alta en los primeros meses de vida, con algunos estudios que reportan una mortalidad tan alta como del 65% durante los tres primeros meses de vida (3).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cerebrales. Lisencefalia tipo II (100%) manifestada por agiria amplia con áreas de macrogira o polimicrogira; engrosamiento de la corteza cerebral con ausencia de interdigitaciones de la sustancia blanca; ausencia o hipoplasia del *septum pellucidum* y del cuerpo calloso. Malformación cerebelar (100%) incluyendo una superficie polimicrogírica o lisa e hipoplasia del vermis. Encefalocele o meningocele occipital (24%), el cual puede ser pequeño. Malformación de Dandy-Walker (53%) con hipoplasia del vermis y agrandamiento del cuarto ventrículo. Hidrocefalia usualmente debida a obstrucción mecánica en la fosa posterior (53%). Ventriculomegalia aún en ausencia de presión intracraneana aumentada (95%) (4).

Oculares. Malformaciones en la cámara anterior (91%) incluyendo cataratas, opacidades corneales usualmente secundarias a anomalía de Peters, y ángulo iridocorneal angosto con o sin glaucoma. Malformaciones retinianas (100%) incluyendo microftalmia (53%), masas retrolénticas causadas por hiperplasia vítrea primaria, coloboma (24%), displasias retinianas (4).

Otras. Distrofia muscular congénita (100%). Anomalías genitales en hombres (65%) como micropene o criptorquida (3). Hay anormalidades ocasionales como labio fisurado con o sin paladar hendido (14%). Microcefalia (16%). Displasia renal leve con la hidronefrosis secundaria. Ano imperforado. Contracturas congénitas (43%). Megalocórnea. Microtia y ausencia de canales auditivos (4).

Durante el embarazo, las madres usualmente notan movimientos fetales disminuidos, a menudo los embarazos se ven complicados por polihidramnios. Como consecuencia de la hidrocefalia marcada el parto es comúnmente por cesárea, la mayoría de los recién nacidos requieren maniobras de resucitación. La mayoría de los niños afectados mueren durante los primeros año de vida secundario al defecto severo en el desarrollo cerebral, con una vida media de 18 meses. La mayoría de los que sobreviven cursan con un retardo mental profundo, aproximadamente del 5-10% sobreviven más de los primeros cinco años de vida, especialmente aquéllos con retardo mental menos severo. Para ellos el rol y la sedestación debería empezar entre el primero y tercer años, las convulsiones son comunes con el aumento en la edad (2). Las leptomeninges son gruesas y pueden obliterar la fisura interhemisférica y el espacio subaracnoideo (2). Algunos pacientes presentan cefalocele posterior, sugiriendo que éste puede ayudar a descomprimir la hidrocefalia, previniendo el desarrollo de macrocefalia. Ambos, meningocele y encefalocele han sido descritos, exclusivamente en la región occipital, representando quizá la herniación de un quiste de Dandy-Walker a través de un defecto en el cráneo (5). La diferenciación anormal de la retina es encontrada en todos los pacientes, el espectro de afección de la retina varía de severo a leve. Las anormalidades severas incluyen microftalmia, coloboma, desprendimiento de retina secundario a displasia retiniana, los cambios más leves incluyen vascularización anormal de la retina, mácula ausente e hipoplasia del disco óptico (2).

DIAGNÓSTICO

Dobyns *et al* (1989) revisaron los criterios diagnósticos para el síndrome de Walker-Warburg encontrando: lisencefalia tipo II, malformación cerebral, malformación retiniana y distrofia muscular congénita como las alteraciones principales de este síndrome (2). Otras dos

anormalidades, dilatación de los ventrículos cerebrales con o sin hidrocefalia y malformación ocular de la cámara anterior, fueron útiles pero no criterios diagnósticos necesarios. El diagnóstico prenatal es posible a través de los hallazgos ecográficos de las malformaciones presentes en el síndrome, especialmente la hidrocefalia y las alteraciones del sistema nervioso central (1).

Debido al amplio espectro de defectos cerebrooculares, el diagnóstico no se considera con frecuencia. Los otros dos síndromes cerebrooculares son la enfermedad cerebro-oculo-muscular y la distrofia muscular congénita de Fukuyama; todavía persiste el debate de si estos síndromes son el espectro de una enfermedad genética o son entidades diferentes. A diferencia de los otros síndromes, en el de Walker-Warburg la sustancia blanca está extensamente involucrada con cambios difusos a través de la corteza (4). Considerando la coexistencia de distrofia muscular congénita y alteración del sistema nervioso central, obtendremos cuatro entidades clínicamente distintas, dos ya mencionadas, que son la distrofia muscular congénita de Fukuyama descrita en pacientes japoneses y la enfermedad cerebro-oculo-muscular descrita en pacientes finlandeses, además de éstas encontraríamos la distrofia muscular congénita con hipomielinización central asociada con déficit de merosina (4). El diagnóstico diferencial incluye otros síndromes con lisencefalia como infecciones intrauterinas (toxoplasmosis, citomegalovirus) que producen hidrocefalia y alteraciones oculares (2).

La elevación de la creatinina kinasa sérica asociada a cambios miopáticos en la electromiografía pueden ser útiles para documentar la presencia de distrofia muscular congénita (3). Los niveles de creatinina kinasa sérica están usualmente elevados pero sus valores pueden variar entre pacientes y en el mismo paciente con el transcurso del cuadro (2). Voit *et al* (1995) demostraron la preservación de la expresión de la cadena M de la merosina (lámina alfa 2) en muestras de músculo esquelético de cinco pacientes con diagnóstico de síndrome de Walker-Warburg, lo cual hizo posible distinguir esta entidad de la distrofia muscular congénita con hipomielinización central, en la cual la merosina está completamente ausente (4).

Gelot *et al* (1995) reportaron estudios neuropatológicos detallados de cinco casos no relacionados de lisencefalia tipo II de tres fetos y dos infantes en un esfuerzo para determinar el desarrollo de las lesiones cerebrales. Ellos pensaron que todas las características podrían estar relacionadas a una patología meníngea primitiva, un tipo de neurocristopatía. Ellos encontraron evidencia para dos eventos del desarrollo distintos: primero, un disturbio temprano en la formación de la corteza que causa un desorden de migración radial y disrupción de la barrera pial y segundo, una perturbación más tardía de la

organización de la superficie cerebral (4). Las muestras en las biopsias musculares son distróficas, aunque ha habido biopsias musculares normales en pacientes afectados. Algunos investigadores sugieren que la muestra en las biopsias musculares pueden ser más distróficas con el paso del tiempo (5).

No se han determinado los *loci gen* o genes responsables de esta patología, aunque es aceptada ampliamente que es una condición heredada en forma autosómica recesiva. Permanece la controversia de si ésta es una entidad distinta o genéticamente relacionada a los síndromes músculo-oculo-cerebrales (4, 5). Los estudios actuales apuntan hacia diferentes cadenas de laminina tales como la cadena alfa 4 de la laminina aparentemente localizada en 6q21, y laminina alfa 2 asociada con distrofia muscular congénita (6). Otro estudio encontró mutaciones en el gen *POMT1* que codifica una N-acetilglucosaminiltransferasa O-manosida, produciendo un defecto en la manosilación de proteínas y sugiriendo una nueva línea de estudio en la comprensión de las bases moleculares de la migración neuronal, con posibles defectos a este nivel en el síndrome de Walter Warburg (6).

REFERENCIAS

1. **McKusick V.** OMIM. Walker-Warburg syndrome. (En línea) 20/06/03.
2. **Gorlin RJ, Cohen Jr MM, Levin LS.** Syndromes affecting the central nervous system. In Gorlin RJ, Cohen, Jr MM, Levin, LS eds. *Syndromes of the head and neck*. 3th. Ed. New York: Oxford University Press 1990: 592-593.
3. **Jones KL.** Alteraciones poco comunes de cerebro / Alteraciones neuromusculares con defectos asociados o ambas. En Jones KL. ed. *Atlas de Malformaciones Congénitas*. 4a. Ed. Ciudad de México: Nueva Editorial Interamericana, S.A. 1990: 177-178.
4. **Beltrán-Valero DI, Currier S, Steinbrecher A.** Mutations in the O-mannosyltransferase gene *POMT1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; **71**:1033-1043.
5. **Philpot J, Dubowitz V.** Congenital muscular dystrophies. Emery AE, Rimoin DL. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. 3th. Ed. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1997: 2332-2335.
6. **Karadeniz N, Zenciroglu A, Gurer YK, Senbil N, Karadeniz Y, Topalolu H.** De novo translocation t(5;6) (q35;q21) in an infant with Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 2002; **109**: 67-69.