

## Genética y ambiente en la embriogénesis de la secuencia sirenomelia, reporte de un caso

### Genetics and environment in embryogenesis of sirenomelia sequence: case report

Melissa Toledo-Licourt<sup>1</sup>  , Ana Laura Téllez-García<sup>1</sup> , Deysi Licourt-Otero<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Centro Provincial de Genética. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 12 de junio de 2020 | Aceptado: 26 de junio de 2020 | Publicado: 08 de julio de 2020

Citar como: Toledo-Licourt M, Téllez-García AL, Licourt-Otero D. Genética y ambiente en la embriogénesis de la secuencia sirenomelia, reporte de un caso. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2021 [citado: Fecha de Acceso]; 17(1):e557. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/557>

## RESUMEN

**Introducción:** la secuencia sirenomelia es un defecto primario que ocurre en mesodermo del eje medio posterior del embrión y produce la fusión de los primordios de miembros en sus márgenes fibulares, con ausencia o desarrollo completo de las estructuras caudales intercurrentes.

**Presentación de caso:** gestante de 36 años, con una historia reproductiva de tres gestaciones, dos partos y ningún aborto. En la consulta de evaluación de riesgo genético se clasificó como riesgo genético incrementado (riesgo de alteraciones cromosómicas). Se recoge el antecedente de posible exposición a teratógenos. Por el estudio del feto mediante el uso del ultrasonido se observan defectos congénitos múltiples. Se brinda asesoramiento genético y opciones reproductivas en consulta multidisciplinaria a ambos miembros de la pareja. Ambos ofrecen sus consentimientos para la interrupción de la gestación. Se realiza el estudio anatomopatológico en el cual se reportan múltiples defectos congénitos.

**Conclusiones:** Los defectos congénitos mayores que forman parte de la secuencia sirenomelia, son posibles diagnosticarlos, en la etapa prenatal, mediante la ultrasonografía del primer y segundo trimestre de la gestación. El diagnóstico definitivo, clasificado, puede ser concluido después del estudio anatomopatológico fetal. El asesoramiento genético se enriquece y se fundamenta si se tiene en cuenta las alteraciones en la embriogénesis con sus aspectos genéticos y ambientales, estos últimos personalizados según la gestante y su entorno familiar, social y personal.

**Palabras clave:** Ectromelia; Organogénesis; Diagnóstico prenatal; Deformidades Congénitas de las Extremidades;

## ABSTRACT

**Introduction:** the sirenomelia sequence is a primary defect that occurs in the mesoderm of the posterior middle axis of the embryo and turns out the fusion of the primordium of limbs in its fibular margins, with absence or complete development of the intercurrent caudal structures.

**Case report:** a 36-year-old pregnant woman with a reproductive history of three previous pregnancies and two deliveries without abortions, who in the genetic risk assessment consultation, classified as increased genetic risk (risk of chromosomal alterations). A history of possible exposure to teratogens was collected. Multiple congenital defects were observed in the study of the fetus by means of ultrasound. Genetic counseling and reproductive options are provided in multidisciplinary team office to both members of the couple. Both gave their consent for the interruption of pregnancy. The pathological study confirmed multiple congenital anomalies.

**Conclusions:** major congenital anomalies, that are part of the sirenomelia sequence, can be diagnosed in the prenatal stage by means of Ultrasonography Studies during the first and second trimesters of

pregnancy. The definitive and classified diagnosis can be completed after the pathological study of the fetus. Genetic counseling is improved and based on the consideration of the alterations in embryogenesis with its genetic and environmental aspects; where the concluding aspects are personalized considering the pregnant woman, her family, as well as her social and personal situation.

**Keywords:** Ectromelia; Organogenesis; Prenatal Diagnosis; Limb Deformities, Congenital

## INTRODUCCIÓN

La secuencia sirenomelia, conocida también como el Síndrome de la sirena, o Sirenomelia, es una malformación congénita letal extremadamente rara descrita desde mediados del siglo XIX. Se caracteriza por la fusión completa o parcial de los miembros inferiores causada por un defecto del blastema caudal axial posterior en la cuarta semana del desarrollo embrionario<sup>(1,2)</sup>.

Puede presentarse de forma aislada, asociada con severas malformaciones urogenitales y gastrointestinales o formando parte del síndrome de regresión caudal. La incidencia es de 1 en 60 000 a 100 000 embarazos, la prevalencia a nivel mundial se estima en 0,98 a 2 por cada 100 000 nacidos vivos, con una relación masculino/femenino 3:1<sup>(1,2)</sup>. En la literatura revisada no se encuentran datos epidemiológicos sobre la incidencia o prevalencia de esta entidad, en Cuba, solo se reportan casos de forma aislada.

Actualmente se desconocen las causas, y no existe un patrón hereditario ni bases genéticas demostradas. Se ha asociado con la edad materna, diabetes materna (0,5 a 3,7 % de los casos) y exposición a teratógenos<sup>(3,4,5)</sup>.

Desde el punto de vista etiopatogénico existen varias teorías, de las cuales dos son las más aceptadas: la hipótesis del secuestro vascular que impide el flujo sanguíneo a la parte inferior del embrión, y la de la blastogénesis deficiente, caracterizada por una especial manifestación de disgenesia caudal. Estas teorías se establecen sin tomar en cuenta los aspectos clínicos que las distinguen<sup>(3,4,5)</sup>. Son excepcionales los casos que sobreviven, lo que sucede cuando no hay daño renal o las alteraciones son menores<sup>(5)</sup>.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Gestante de 36 años de la provincia de Pinar del Río, Cuba, con una historia reproductiva de tres gestaciones, 2 partos y ningún aborto. En la consulta de evaluación de riesgo genético se clasificó como riesgo genético incrementado (riesgo de alteraciones cromosómicas), por la edad materna avanzada.

Se recoge el antecedente de posible exposición a teratógenos, dado que su pareja trabaja en zona agrícola y utiliza insecticidas para abonar los cultivos. Estos fertilizantes se almacenaron en el hogar donde ambos residen. No se realizó ultrasonido del primer trimestre y acude al Departamento de Genética Médica para realizar los exámenes genéticos correspondientes al segundo trimestre, con un tiempo gestacional de 22 semanas.

Por el estudio del feto mediante el uso del ultrasonido, se observan defectos congénitos múltiples, dados por:

- Aumento de volumen de la región infratorácica interpretado por debilidad o hipoplasia de los músculos rectos anteriores.
- Arteria umbilical única.
- Placenta que llega al orificio cervical interno.
- Oligohidramnios.
- Agenesia vesical.
- Agenesia de miembro inferior derecho.
- Cardiopatía congénita (comunicación interventricular en la porción muscular).
- Hipoplasia renal bilateral.
- No definición del sexo.

Se brinda asesoramiento genético en consulta multidisciplinaria a ambos miembros de la pareja, abordando los posibles aspectos etiológicos, genéticos y/o ambientales que actúan en el período embrionario y la presencia de defectos congénitos severos y múltiples, la evolución desfavorable y pronóstico reservado en relación con el probable diagnóstico prenatal de síndrome de regresión caudal. Se brindan opciones reproductivas y ambos ofrecen sus consentimientos para la interrupción de la gestación.

Se realiza el estudio anatomopatológico, en el cual se reportan los siguientes defectos congénitos:

- Puente nasal aplanado.
- Retrognatia.
- Orejas displásicas.
- Hipoplasia de la musculatura torácica y de los rectos anteriores.
- Arteria umbilical única.
- Apéndice sacrococcígeo, agenesia sacra (figura 1).
- Escoliosis severa dorso-lumbar.
- Agenesia vesical, con hipoplasia renal bilateral.
- Comunicación interventricular (CIV) de 4mm en la porción muscular
- Genitales externos no definidos, ano imperforado y presencia de miembro inferior izquierdo y ausencia del derecho (figura 1).



Figura 1. A) Apéndice sacrococcígeo, B) Miembro inferior único, hipoplasia de los músculos toraco-abdominales, genitales externos no definidos, ano imperforado

## DISCUSIÓN

El comienzo de la tercera semana del desarrollo en humano es un período muy sensible a las agresiones teratógenas. Este período equivale al inicio de la gastrulación, momento en el que se puede trazar el “mapa” del destino final de los diferentes sistemas del organismo, como los ojos, esbozo encefálico, etc., cuyas poblaciones celulares pueden ser dañadas por sustancias teratógenas<sup>(6)</sup>.

La gastrulación por sí misma puede interrumpirse por anomalías genéticas o por agentes tóxicos. Este es el caso de la disgenesia caudal (sirenomelia), en la que no se forma suficiente mesodermo en la región más caudal del embrión y conlleva a la aparición de anomalías de estas estructuras. El mesodermo contribuye a la formación de las extremidades inferiores, el sistema urogenital (mesodermo intermedio) y las vértebras lumbosacras. Otras de las patologías asociadas con la teratogenia y con la gastrulación es la transposición visceral<sup>(6,7,8)</sup>. Lo anterior se corresponde con el caso que se presenta, en el cual hay antecedentes de contacto con agentes ambientales nocivos que se expresó en defectos congénitos múltiples.

Los estudios embriológicos demuestran que el embrión de 34 días de vida, cuando sólo mide 14,5 mm, está totalmente formado. Estos hechos indican que la notocorda y los cuerpos laterales de la futura columna vertebral y sus músculos comienzan a desarrollarse entre los días 21 y 28; por entonces el

abdomen está cerrado y las extremidades inferiores están completamente desarrolladas. Es fácil entrever que un defecto embriogénico instaurado en estos días, en los que se forma el polo inferior, se seguirá de una multitud de malformaciones, viables o no en función del momento de impacto y de su intensidad, que afectarán al esqueleto caudal, aparato urogenital y tubo digestivo.

Distintos autores<sup>(7,8)</sup> encuadran todas estas malformaciones dentro de un mismo síndrome de regresión caudal o secuencia sirenomelia (SS)". Lo anterior explica los defectos congénitos, dados por malformaciones en diferentes órganos, que se reportan en el presente caso, los cuales ocurrieron durante el período de organogénesis.

La clasificación de la sirenomelia separada del síndrome de regresión caudal (SRC) es todavía discutida, y aunque los avances en el entendimiento del patrón mesodérmico axial durante el desarrollo embrionario temprano sugieren que la secuencia sirenomelia representa la forma más severa terminal del SRC<sup>(9,10)</sup>.

En los estudios realizados en ratas, se ha informado que la sirenomelia está asociada con una mayor señalización de ácido retinoico en la región caudal del feto. Debido al efecto de los factores genéticos y nutricionales en los niveles de ácido retinoico, este metabolito tiene el potencial de ser una causa genética / bioambiental de sirenomelia. El gen *Cyp26a1* se expresa en la etapa temprana de gastrulación en el tallo y su mesodermo recién formado, y en la etapa tardía de gastrulación cambia su ubicación en el neuroporo, intestino posterior y el mesodermo de la región caudal. La expresión de *Cyp26a1* en el área caudal juega un papel fundamental en la reducción del ácido retinoico y en el mantenimiento de un equilibrio adecuado entre proliferación y diferenciación<sup>(6,10)</sup>. En el caso que se reporta no fue posible realizar estudio molecular para confirmar las alteraciones génicas que se reportan en la literatura, dada la no disponibilidad en Cuba.

Por otra parte, la señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP) tiene un papel importante en el período embrionario, incluyendo la gastrulación. Al final del período de gastrulación se expresan varios ligandos de BMP junto con sus antagonistas extracelulares, la señalización incompleta de BMP puede ser una causa de sirenomelia. El subtipo BMP7 es miembro de la familia BMP y miembro de una gran familia de proteínas llamadas factor de crecimiento transformante beta (TGFB). Otra proteína como la TSG (Twisted gastrulation) es un activador o inhibidor de la señalización de BMP y puede actuar como moderador en el área caudal del embrión. El fenotipo de la sirenomelia cuándo están presentes las mutaciones BMP 7/TSG se debe a la disminución de la señalización de BMP en el mesodermo caudal-ventral. Esta disminución es más marcada debido a la falta de BMP7 solo porque la mutación BMP 7 por sí sola no causa el fenotipo de sirena. Debido a que BMP y el ácido retinoico están involucrados en el desarrollo del área caudal, es lógico pensar que pueden ajustarse entre sí<sup>(10,11)</sup>.

Se ha demostrado que el ácido retinoico puede reducir las señales de BMP al disminuir la fosforilación de Smad1, que es un componente intracelular de la vía de señalización de BMP. Si esta interacción, que se especifica en el desarrollo del tubo neural, actúa en el área de la cola o región caudal embrionaria, el aumento del nivel de ácido retinoico debido a la disminución de los niveles de señalización de BMP afectará a la señalización de BMP, produciendo una regulación negativa de la señalización de ácido retinoico durante la generación de cartílago<sup>(6,10,11)</sup>.

Se plantea que esta malformación está relacionada con factores ambientales como la diabetes mellitus, consumo de cocaína, ácido nalidíxico, radiaciones, hipovitaminosis, dosis excesivas de vitamina A ingerida antes de la cuarta semana de gestación. Igualmente se ha expuesto como agente causal la exposición a insecticidas en el primer trimestre del embarazo, exposición materna al cadmio, plomo, ocaratoxina A, sulfamidas, hipertermia, solventes orgánicos de grasa, 6-aminonicotinamida. Se han descrito factores genéticos como el hallazgo de un cromosoma extra de pequeño tamaño, que bien puede ser una forma parcial de trisomía 22. En otros estudios<sup>(11,12)</sup> se reporta mutaciones nuevas, lo cual pudiera coincidir con el caso del presente artículo, en el que no hay antecedentes personales ni familiares de esta entidad y hay influencia de factores ambientales teratogénicos como la exposición a insecticidas en el hogar.

En la actualidad se ha informado de una clasificación más detallada, agrupando las variedades en siete subtipos:

Tipo I: pares de fémur, tibia y peroné presentes.

Tipo II: peroné único fusionado.

Tipo III: ausencia de peroné.

Tipo IV: fémures parcialmente fusionados con peroné único.

Tipo V: fémures parcialmente fusionados con peroné ausente.

Tipo VI: fémur y tibia únicos.

Tipo VII: fémur único con ausencia de tibia y peroné<sup>(8,10)</sup>.

En el presente trabajo se reporta un miembro inferior único que termina en un pie con 5 dedos, coincidiendo con un tipo VI.

Las anomalías asociadas a sirenomelia son la presencia de una arteria umbilical única, el sistema gastrointestinal es anormal, puede incluir divertículo de Meckel, agenesia de la vesícula biliar, atresia duodenal; agenesia del colon terminal y ano imperforado. Los principales trastornos del sistema genitourinario son la agenesia renal bilateral, displasia renal quística, los uréteres y la vejiga urinaria. Por lo general están ausentes y cuando se presentan son hipoplásicos<sup>(10,11)</sup>.

Entre los defectos cardíacos, 1/4 de los infantes tienen defectos ventriculoseptales. A nivel del tracto respiratorio se presenta hipoplasia pulmonar casi constante debido al oligohidramnios, los pulmones pueden ser lobulados. Puede existir ambigüedad o ausencia de genitales externos, aunque las gónadas, por lo general bilaterales, pueden ser identificadas en el 80 % de los casos. Otras alteraciones que se pueden encontrar son los defectos de las vértebras sacras inferiores, alteraciones del tubo neural, anomalías de la pared toraco-abdominal, oligohidramnios o anhidramnios severo, facies de Potter con manifestaciones extrarrenales del síndrome de Potter. También se puede asociar con la asociación VATERL, dada por defectos congénitos vertebrales, anales, anomalías traqueoesofágicas, renales y/o radiales<sup>(9, 10,11,12,13)</sup>.

El caso del presente reporte comparte defectos congénitos del sistema renal, respiratorio, cardíaco, gastrointestinal y otras relacionadas con el cordón umbilical, pared toraco abdominal, columna vertebral.

## CONCLUSIONES

Los defectos congénitos mayores que forman parte de la secuencia sirenomelia, son posibles diagnosticarlos, en la etapa prenatal, mediante la ultrasonografía del primer y segundo trimestre de la gestación. El diagnóstico definitivo, clasificado, puede ser concluido después del estudio anatomopatológico fetal. El asesoramiento genético se enriquece y se fundamenta si se tiene en cuenta las alteraciones en la embriogénesis con sus aspectos genéticos y ambientales, estos últimos personalizados según la gestante y su entorno familiar, social y personal.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

MTL y ALTG participaron en la conceptualización y administración del proyecto. MTL y DLO se encargaron de la metodología. DLO participó en la investigación, metodología, recursos y supervisión. MTL, ALTG y DLO participaron en la redacción del borrador original, revisión y edición.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez García G, Ornelas-Arana M, López-Pérez L, Ávalos-Huizar X, González-Pérez G. Secuencia sirenomelia. Análisis clínico y radiológico de tres casos. *Rev. Mex. Ped.* [Internet]. 2017 [citado 03/01/2020]; 84(4): [aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp174e.pdf>
2. SACRAL DEFECT WITH ANTERIOR MENINGOCELE. OMIM # 600145. [Citado 03/01/2020] On line mendelian inheritance in man: Disponible en: <http://omim.org/entry/600145>
3. Tingting Xu, Xiaodong Wang, Hong Luo, Haiyan Yu. Sirenomelia in twin pregnancy. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 [citado 03/01/2020]; 97 (51): e13672. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320003/>
4. Mirzapur Pegah, Rezakhani Leila, Khazaei Mozafar. Sirenomelia: Case Report and Review of the Literature. *Glob J Reprod Med* [Internet]. 2018 [citado 03/01/2020]; 3(5): [Aprox.4p.]. Disponible en: <https://juniperpublishers.com/gjorm/pdf/GJORM.MS.ID.555624.pdf>
5. Vasantan Tanigasalam, Mamatha Gowda, Nishad Plakkal, B. Adhisivam, B. Vishnu Bhat. Sirenomelia with VACTERL association- a rare anomaly. *Pediatrics and Neonatology* [Internet]. 2018 [citado 03/01/2020]; 59: [Aprox.2p.]. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatal.com/article/S1875-9572\(16\)30249-2/pdf](https://www.pediatr-neonatal.com/article/S1875-9572(16)30249-2/pdf)
6. Navneet Sharma, Neeraj Kumar, Anupam Jhobta, Rohit Bhoil. Sirenomelia, the Fetal 'Mermaid': Ultrasound and Magnetic Resonance Features. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine* [Internet]. 2017 [citado 03/01/2020]; 2(3): [Aprox.4p.]. Disponible en: <http://www.xiahepublishing.com/2472-0712/ArticleFullText.aspx?sid=2&id=10.14218%2FERHM.2016.00026>
7. Ramphul K, Mejias S G, Ramphul-Sicharam Y. Mermaid Syndrome: A Case Report in Mauritius. [Internet]. 2018 [citado 03/01/2020]; 10(2): e2210. Disponible en: [https://assets.cureus.com/uploads/case\\_report/pdf/11122/1584731334-20200320-3061-1yr3oa.pdf](https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/11122/1584731334-20200320-3061-1yr3oa.pdf)
8. Selvaraj K, Selvaraj P, Sivapriya S, Annigeri V, Suganthi V. A rare case report of sirenomelia following intracytoplasmic sperm injection embryo transfer. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2020 [citado 03/06/2020]; 13:71-4. Disponible en: <http://www.jhrsonline.org/article.asp?issn=0974-1208;year=2020;volume=13;issue=1;page=71;epage=74;aurlast=Selvaraj>
9. Tayyar A, Tayyar A, Baki Senturk M, Disli Gurler A, Akgun H, Tayyar M. Prenatal diagnosis of sirenomelia in the first trimester. *Medicine Science* [Internet]. 2017 [citado 03/01/2020]; 6(1): [Aprox.2p.]. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnstemps/53/531464338100.pdf?t=155241586>
10. Álvarez Pita J, Marín Álvarez T, Rodríguez González B, Orozco Hechavarría N. Un caso de sirenomelia. *Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río* [Internet]. 2017 [citado 03/01/2020]; 21(2): [Aprox.4p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pinar/rcm-2017/rcm172o.pdf>
11. Takako Sugiura, Yuka Sato, Naoyuki Nakanami, Kiyomi Tsukimori. Prenatal Sonographic Image of Sirenomelia with Anencephaly and Craniorachischisis Totalis. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2018 [citado 03/01/2020]; [Aprox.5p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/criog/2018/7058253/>
12. Yaqouby HNA, Badi MMA, Saidi FMA. A case of sirenomelia associated with hypoplastic left heart with a healthy co twin: a rare entity. *Case Rep Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 03/01/2020]; [Aprox.3p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cripe/2018/9361745/>
13. Thomas D Bird. Myotonic Dystrophy Type 1. *GeneReviews* [Internet]. 2019 [citado 03/06/2020]; [Aprox.16p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>