

SECUENCIA DE BRIDAS AMNIÓTICAS. DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y REVISIÓN DE LAS TEORÍAS PATOGENICAS

Mariana Vilas^{a*}, Belén Maccarone^b, Andrea Solari^{a*}, Nancy Mazzitelli^c, Lilliana Vauthay^d y
Mónica Rittler^b

Introducción

La secuencia de bridas amnióticas (SBA) constituye un conjunto de defectos disruptivos fetales que pueden involucrar a los miembros, el tronco y la región craneofacial.

Las bridas o bandas amnióticas se deben a la ruptura del amnion y consisten en fibras de diámetro variable o en retazos de membrana amniótica. Pueden constituir un hallazgo ecográfico, coexistiendo con un feto sano, o asociarse a un patrón de defectos, cuya gravedad marcará el pronóstico del feto o neonato.

Los defectos relacionados a bridas amnióticas no son hallazgos raros, siendo su incidencia aproximadamente un 0,5 por mil recién nacidos vivos¹ y alrededor de cuatro veces mayor en fetos muertos.²

Se han publicado algunos casos familiares,³⁻⁵ pero en la mayoría se trata de ocurrencias esporádicas. Por lo tanto su etiología, que hasta el momento se desconoce, sería predominantemente ambiental y no genética, y su riesgo de recurrencia bajo.

Varias teorías intentan explicar la patogenia de los defectos asociados a bridas,⁶⁻⁸ siendo la disruptiva mecánica la más aceptada en la literatura. El desarrollo fetal se vería interferido tanto por las bridas amnióticas como por el efecto compresivo de un oligoamnios secundario a la ruptura del amnion y a la reabsorción por parte del corion denudado.⁹

No obstante, en numerosos casos no se observan bridas adheridas al feto ni a la placenta y con frecuencia coexisten defectos no claramente atribuibles a bridas,⁶⁻¹⁰ por lo cual los mecanismos patogénicos continúan siendo motivo de discusión.

Los objetivos de este trabajo fueron describir la variabilidad de los defectos asociados a bridas amnióticas y discutir las teorías patogénicas existentes.

Descripción de defectos asociados a bridas amnióticas

El espectro clínico de la SBA afecta fundamentalmente a los miembros, la región craneofacial y el aspecto ventral del tronco, aislados o en combinación. Los defectos de miembros abarcan desde hipoplasia digital distal, anillos de constricción y pseudosindactilias (*Figuras 1, 2, 3*), hasta amputación completa de miembros (*Figura 4*). Los defectos craneofaciales incluyen acrania con exencefalia, encefalocele, disrupción del macizo facial, involucrando a las órbitas, con ausencia de los globos oculares, fisuras faciales y orales típicas o atípicas. Frecuentemente se observa tracción de las estructuras nasales y del labio superior hacia la región frontal, mediante una banda de piel adherida al borde del defecto craneano (*Figura 5*).

Las anomalías del tronco constituyen defectos de cierre abdominales, torácicos o combinados, generalmente paramediales,² con evisceración de órganos (*Figura 6*). Cuando coexiste amputación de un miembro, éste suele ser ipsilateral al defecto de la pared.

Las bridas amnióticas coexistentes varían desde una telaraña de bandas y retazos amnióticos envolviendo al feto (*Figura 7*),¹¹ extensas adhesiones entre el amnion placentario y partes fetales (en general craneofaciales), a bridas adheridas a los extremos digitales (*Figura 8*) y ocasionalmente localizadas en la superficie placentaria (*Figura 9*),

a. Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires, Argentina.

b. Sección Genética Médica, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina.

c. Unidad Anatomía Patológica, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina.

d. Departamento de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética. Primera Unidad Académica. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

* Rotantes en el área clínica del sector Genética Médica del HMIRS.

Figura 1. Anillo constrictivo e hipoplasia distal de dedos 3 y 4. Extremo distal necrótico del segundo dedo.



Figura 2. a. y b. Hipoplasia distal de 4 dedos, sin evidencia de bridas ni signos de necrosis. **c.** Mismo paciente: Apéndice de piel (2 cm de longitud) en flanco izquierdo.

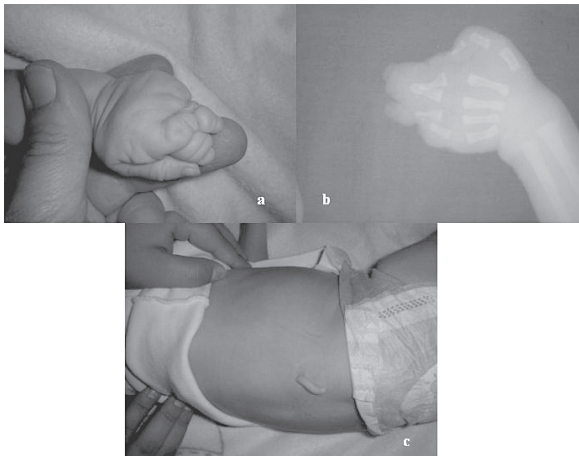


Figura 3. Pseudosindactilia.



Figura 4. Ausencia e hipoplasia de 4 dedos, con brida adherida al muñón.



Figura 5 a. y b. Amputación de pierna derecha. **c.** Mismo paciente: anillo constrictivo proximal a tobillo izquierdo.

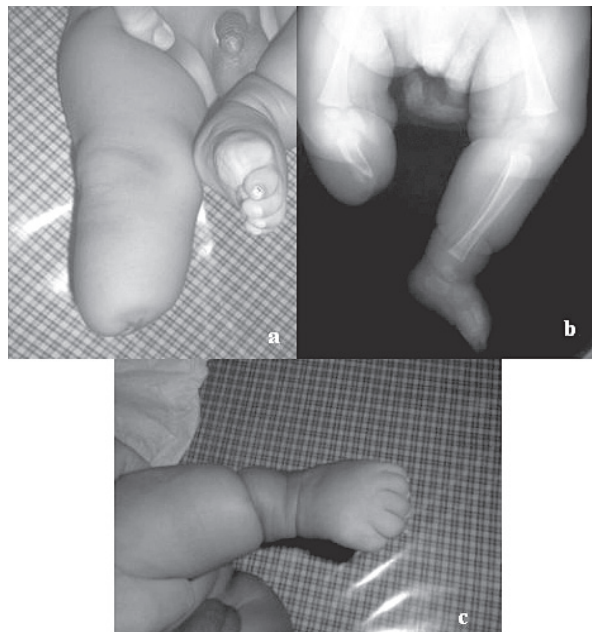


Figura 6. Feto femenino, enredado en bridas y retazos amnióticos. Hipoplasia de dedos de mano izquierda, defecto de pared tóracoabdominal, fisuras orales, defecto de calota. Cordón corto.



hasta la ausencia total de bridas, tanto por examen macroscópico como histopatológico.⁸

Con frecuencia se asocian defectos no claramente atribuibles a un efecto mecánico por bridas, tanto internos, por ejemplo, holoprosencefalia, agenesia renal, anomalías gonadales y cardiopatías,¹⁰ como externos, por ejemplo, polidactilias. El hallazgo de apéndices de piel (*Figuras 2 y 6*), a veces semejando estructuras digitales ectópicas, junto con defectos craneofaciales, de cierre de pared toracoabdominal, poli y oligodactilias, entre otros, ha sido interpretado como una entidad homóloga al síndrome de desorganización descrita en el ratón y cuya etiología sería una mutación autosómica dominante.^{12,13}

Discusión

Teorías

Las principales teorías que intentan explicar la ocurrencia de bridas amnióticas y defectos asociados son:

1. **Displasia del disco germinal.** Según Streeter,⁶ el origen sería un defecto intrínseco embrionario que se expresa tanto en el embrión como en el amnion, por la íntima relación espacial que existe entre el disco germinal y el saco amniótico en la etapa de embrión bilaminar. Las anomalías presentes en el embrión no se deberían a un efecto mecánico de las bridas sino al defecto embrionario primario.
2. **Disrupción mecánica.** Torpin⁷ sostiene que la causa primaria sería la ruptura del amnion, un hecho relativamente frecuente, y los defectos presentes en el feto la consecuencia directa de la acción mecánica disruptiva ejercida por las bridas resultantes. Tanto la extensión de la ruptura como el momento en el que ocurre determinan el pronóstico fetal, con defectos tanto más graves cuanto más precoz la ruptu-

Figura 7. Bridas en superficie placentaria.



ra.¹⁴ El amnion tendería a separarse del corion por filtración del líquido amniótico entre ambas estructuras. Tanto el amnion desprendido, flotando libremente en la cavidad amniótica como las bandas fibrosas formadas a partir de dicho

Figura 8. a. Encéfalocele frontal. Defecto disruptivo mediofacial con tracción de estructuras hacia región frontal. **b.** Mismo paciente: dos apéndices yuxtapuestos en dorso.

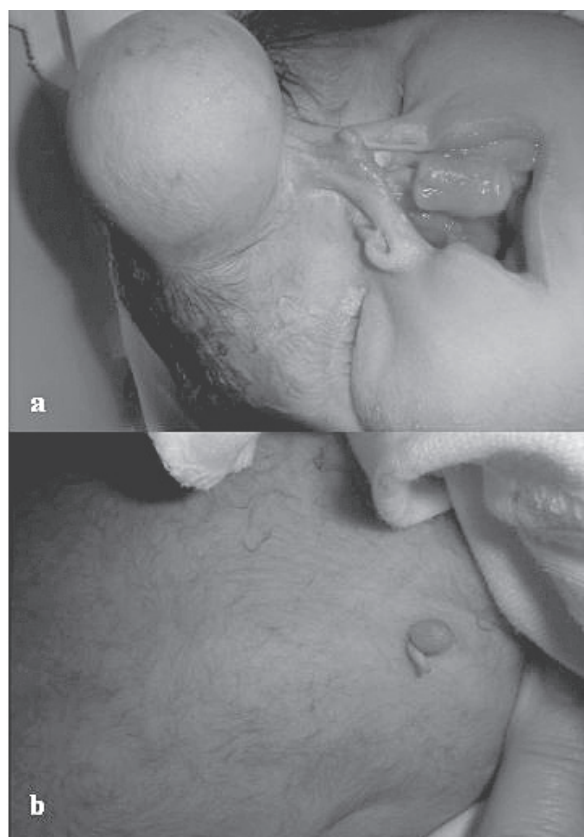
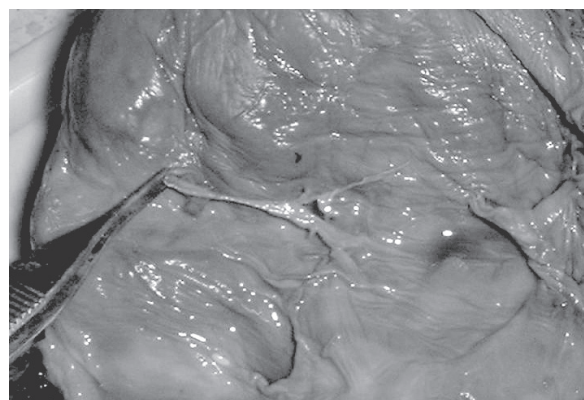


Figura 9. Defecto de cierre de pared abdominal a nivel del anillo umbilical. Bridas adheridas al borde del defecto con evisceración de hígado e intestino. Cordón parcialmente inserto y bifurcado.



amnion podrían atrapar y adherirse a partes fetales, produciendo las lesiones observadas.

3. Disrupción vascular. Van Allen y colaboradores⁸ postulan que tanto las bridas amnióticas como los defectos asociados ocurrirían por un daño vascular, con alteración del flujo e incompleto desarrollo embrionario, debido a necrosis hemorrágica y anoxia. Sugirieron que el evento ocurriría entre las 4 y 6 semanas de gestación y apoyaron su teoría en el frecuente hallazgo de malformaciones internas, a la ipsilateralidad entre los defectos, así como a la frecuente ausencia de bridas en casos típicos de SBA. En caso de existir bridas adheridas a partes fetales, la causa sería la adherencia del amnion a áreas de necrosis preexistentes en el embrión.

La displasia germinal como teoría abarcativa

La observación de los tipos de defectos asociados a bridas, así como la revisión de la literatura, sugieren que el solo efecto disruptivo mecánico no es suficiente para explicar todo el espectro de la SBA. A pesar de que las teorías podrían no ser excluyentes entre sí, la de Streeter⁶ es la que permite incluir a las dos restantes: la "displasia germinal" sería la causa primaria de un amnion propenso a la ruptura y de un defecto de piel, dado el origen común de ambos, que frecuentemente se manifiesta mediante apéndices y sindactilias. Adicionalmente daría lugar a un sistema vascular hipoplásico, propenso al colapso y a la obstrucción, ocasionando a su vez hipoplasia de miembros, agenesia de órganos y otros defectos no explicables por el efecto directo de bridas. Finalmente, explicaría la ausencia de bridas en un número considerable de casos compatibles con SBA.

Si semejante defecto intrínseco embrionario fuera la causa primaria de la SBA, la acción disruptiva por parte de bridas, la que, en base a la observación clínica y a evidencias ecográficas¹⁵ de hecho existe, puede ser considerada como un efecto colateral secundario.

Desorganización en humanos

La ocurrencia en humanos del síndrome de desorganización, como homólogo a la entidad genética descrita en el ratón,¹³ resulta al menos dudosa. Hasta la fecha no se ha identificado ninguna mutación que pudiera estar involucrada y, según nuestro conocimiento, no existen reportes de recurrencia familiar, esperable para una entidad autosómica dominante, aun con baja penetrancia.¹⁶

Por otra parte, en los pocos casos familiares de SBA descriptos, podría tratarse de una entidad genética cuyo origen aún no ha sido aclarado.

Finalmente, resulta fundamental establecer un claro diagnóstico diferencial entre las anomalías disruptivas asociadas a la SBA y defectos similares, como por ejemplo, anencefalia, cuya diferente etiopatogenia requiere otro asesoramiento, con diferentes riesgos de recurrencia. Además, se enfatiza la importancia de los hallazgos placentarios como contribución al diagnóstico diferencial entre estas anomalías.

Bibliografía

1. Smith DW. Early amnion rupture spectrum. En: Markowitz M, ed. *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1982:488-496.
2. Kalousek DK, Bamforth S. Amnion rupture in previable fetuses. *Am J Med Genet* 1988;31:63-73.
3. Etches PC, Stewart AR, Ives EJ. Familial congenital amputations. *J Pediatr* 1982;101:448-449.
4. Levy R, Lacombe D, Rougier Y, Camus E. Limb body wall complex and amniotic band sequence in sibs. *Am J Med Genet A* 2007;143A:2682-2687.
5. Blyth M, Lachlan K. Amniotic bands in paternal half-siblings. *Clin Dysmorphol* 2010;19:62-64.
6. Streeter GL. Focal deficiencies in fetal tissues and their relation to intra-uterine amputation. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 1930;22:1-44.
7. Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:65-75.
8. Van Allen MI, Curry C, Gallagher L. Limb body wall complex: I. Pathogenesis. *Am J Med Genet* 1987;28:529-548.
9. Seidman JD, Abbondanzo SL, Watkin WG, Ragsdale B, Manz HJ. Amniotic band syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:891-897.
10. Hunter AGW, Carpenter BF. Implications of malformations not due to amniotic bands in the amniotic band sequence. *Am J Med Genet* 1986;24:691-700.
11. Schwärtzler P, Moscoso G, Senat MV, Carvalho JS, Gould D, Ville Y. The cobweb syndrome: first trimester sonographic diagnosis of multiple amniotic bands confirmed by fetoscopy and pathological examination. *Hum Reprod* 1998;13:2966-2969.
12. Hummel KP. Developmental anomalies in mice resulting from action of the gene, disorganization, a semi-dominant lethal. *Pediatrics* 1959;23:212-221.
13. Donnai D, Winter RM. Disorganization: a model for "early amnion rupture"? *J Med Genet* 1989;26:421-425.
14. Higginbottom MC, Jones KL, Hall BD, Smith DW. The amniotic band disruption complex: timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects. *J Pediatr* 1979;95:544-549.
15. Quintero RA, Morales WJ, Phillips J, Kalter CS, Angel JL. In utero lysis of amniotic bands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:316-320.
16. Robin NH, Abbadi N, McCandless SE, Nadeau JH. Disorganization in mice and humans and its relation to sporadic birth defects. *Am J Med Genet* 1997;73:425-436.