

P.R. Balliu Badía, C. Saus Sarrias*,
J.J. Pérez Ferrón**, A. Alomar Ribas,
G. Mir Montes

An Esp Pediatr 1997;46:397-398.

Embriopatía por isotretinoína. A propósito de una observación

Introducción

La isotretinoína es conocida desde hace años como uno de los teratógenos más potentes en humanos⁽¹⁾. Su uso terapéutico en adultos está limitado a casos de acné resistente, psoriasis e ictiosis. Se recomienda que no sea utilizada por mujeres en edad fértil y que, en cualquier caso, se efectúe una contracepción efectiva⁽²⁾. Con ello, actualmente la embriopatía por isotretinoína es rara. Sin embargo, ocasionalmente pueden darse casos como el que hemos observado en fecha reciente y que exponemos a continuación.

Observación clínica

Gestación en madre de 21 años de edad con antecedentes de acné resistente a las terapéuticas habituales. Meses antes se había iniciado tratamiento diario con 40 miligramos de isotretinoína, desaconsejándose iniciar la gestación. Sin embargo, no realizó medidas contraceptivas efectivas y sólo pudo ser controlada a partir de la semana 24, época en la que fue diagnosticada de su condición de gestante, suprimiéndose la isotretinoína. Los controles ecográficos fetales realizados en ese momento, y posteriormente, no demostraron alteraciones aparentes. El parto, vaginal y eutócico, sucedió espontáneamente a las 32 semanas. El peso del recién nacido fue de 1.530 gramos (percentil 40). Tras practicar reanimación superficial, se trasladó a la Unidad de Neonatología. En la exploración física destacaba una talla de 41,5 cm (p35) y perímetro cefálico de 28 cm (p15), apéndice preauricular izquierdo y anotia externa bilateral (Fig. 1), hipertelorismo, labio leporino derecho con fisura palatina, masa quística de implantación en techo de la boca ocupando prácticamente toda la cavidad bucal y causando obstrucción respiratoria. Presentaba hipotonía generalizada con mínima motilidad espontánea, así como dificultad respiratoria con pausas de apnea e hipoventilación bilateral severa. Los tonos cardíacos eran puros y rítmicos. El abdomen no presentaba masas palpables. La arteria umbilical era única y los genitales masculinos con criptorquidia.

Dada la dificultad respiratoria, secundaria a la masa de cavidad oral, y aun sospechándose que se trataba de un encefalocele, se optó por practicar punción de la masa en un intento de disminuir la obstrucción. Se obtuvo menos de un centímetro de líquido serohemático sin conseguir mejorar la obstrucción respiratoria. La evolución del paciente fue desfavorable con episodios de apnea en aumento y deterioro hemodinámico progresivo, falleciendo en el segundo día de vida.



Figura 1. Anotia externa con presencia de apéndice preauricular izquierdo.

Entre las exploraciones complementarias practicadas cabe mencionar la normalidad del cariotipo (46XY). En los estudios de imagen (serie ósea y TC craneal), destacaba la presencia de labio leporino y fisura palatina, encefalocele nasoesfenoidal, presencia de oído interno y conductos semicirculares, defecto cerebral de giración sugestivo de lisencefalia, y neumoencefalo que se consideró secundario a la punción efectuada previamente.

Servicio de Pediatría, Sección de Neonatología. Servicio de Anatomía Patológica*. Servicio de Pediatría, Unidad de Genética Clínica**. Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca.

Correspondencia: P.R. Balliu Badía. Servicio de Pediatría, Sección de Neonatología. Hospital Son Dureta. Calle Andrea Doria 55. 07015 Palma de Mallorca

Recibido: Septiembre 1996

Aceptado: Enero 1997

En la necropsia se objetivó una calota craneal hiperostótica con soldadura precoz de suturas. En el encéfalo existía dilatación de todas las cavidades ventriculares, con zonas de leucomalacia y áreas de heterotopia, así como, atrofia severa de los lóbulos cerebelosos, debida, predominantemente, a pérdida de sustancia blanca. La masa de la cavidad oral comunicaba con el esfenoides a través del paladar hendido. Su interior tenía aspecto quístico con restos desorganizados de tejido nervioso y restos de tejido irregular adenohipofisario y neurohipofisario. Se catalogó como encefalocele anterior esfenoidal. El oído interno estaba conservado con ausencia de oído medio y externo bilateralmente. No existía displasia retiniana, ni otras alteraciones oculares. El timo estaba presente únicamente en forma de pequeño nódulo subyacente a la glándula tiroidea. El corazón presentaba malformaciones severas a expensas de atresia aórtica, hipoplasia del arco aórtico, comunicación interventricular perimembranosa amplia y persistencia de conducto arterioso de gran calibre. El abdomen era normal salvo la existencia de arteria umbilical única y testículos no descendidos.

Discusión

La isotretinoína es uno de los teratógenos humanos conocidos más potentes, cuyo efecto parece existir incluso a dosis muy bajas⁽¹⁾. La exposición durante el primer trimestre supone un peligro importante para el feto. Utilizado durante el período de la embriogénesis, se asocia con un riesgo de aborto espontáneo de alrededor del 40% y de malformaciones en el 25% de los que nacen vivos. En general, el pronóstico vital de los neonatos afectados es infausto en relación con la gravedad de las anomalías que sufren⁽¹⁻³⁾.

En el patrón malformativo predominan las alteraciones en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y estructuras craneofaciales. Puede cursar con hidrocefalia y otras malformaciones del cerebro y cerebelo. Las orejas están ausentes o son típicamente pequeñas, malformadas o mal implantadas, con atresia del conducto auditivo externo y desarrollo anómalo del oído medio. Pueden existir otras anomalías craneofaciales como frente estrecha, suturas parietales accesorias, raíz nasal ancha y deprimida, micrognatia y paladar hendido. En nuestro caso, además de la ausencia de pabellones auditivos, existía labio leporino y encefalocele esfenoidal, hallazgos no mencionados en la bibliografía consultada y que, probablemente, fueron secundarios a una mayor teratogenicidad por lo prolongado de la exposición al tóxico.

Un tercio de los neonatos sufre anomalías cardiovasculares habitualmente del arco aórtico o área conotruncal. Estos defectos, presentes también en nuestro caso, se acompañan a menudo por alteraciones del desarrollo o situación del timo⁽¹⁻³⁾. Aunque en nuestro caso no se detectaron alteraciones en la ecografía fetal, ésta técnica puede ser muy útil para el diagnóstico precoz y seguimiento de los fetos afectados.

Se sospecha que este patrón malformativo está ocasionado por alteraciones en la cresta neural, donde la isotretinoína se une a proteínas que condicionan la expresión de genes reguladores que inducen a la muerte celular programada. También puede causar alteraciones en la migración de las células de la cresta neural. Estos

cambios parecen tener relación con la concentración en que se encuentre en los tejidos. Las anomalías pueden ser bilaterales, con hallazgos que recuerdan el síndrome de Treacher-Collins y el síndrome de Di George. Cuando son unilaterales, remedian las malformaciones de la microsomía hemifacial y el síndrome de Goldenhar, y reflejan la capacidad de las células de la cresta neural para reparar las posibles alteraciones mediante proliferación adicional. Reducciones de la población celular de la cresta neural inferiores al 80% se han asociado con un desarrollo prácticamente normal^(2,4).

Cuando se prescribe isotretinoína, deben seguirse los criterios indicados en el prospecto de la forma comercial (Roacutan®). Está contraindicada en las mujeres en edad fértil a menos que se cumplan las siguientes condiciones: (a) sufrir un acné severo y desfigurante recalcitrante a los tratamientos habituales, (b) la paciente es capaz de entender y seguir las instrucciones que se le puedan dar, (c) puede llevar a cabo medidas de contracepción, (d) conoce verbalmente y por escrito los riesgos de la ingesta de isotretinoína, sobre todo en caso de fallar las medidas contraceptivas, y ha firmado un consentimiento por escrito conforme ha sido informada, y (e) se ha obtenido un test de embarazo negativo en las dos semanas previas al inicio del tratamiento^(2,5,6).

Además de la isotretinoína, otros retinoides también han sido incriminados como causantes de anomalías de malformaciones congénitas. La vitamina A se ha asociado con teratogenia sobre todo tras exposición a dosis elevadas. En la serie de 16 pacientes publicada por Martínez-Frías et al. esta relación se observó a dosis superiores a 40.000 UI/día, predominando las anomalías musculoesqueléticas⁽⁷⁾. La tretinoína administrada en forma externa ha sido relacionada con malformaciones óticas, cardíacas y esqueléticas^(8,9), si bien algunos autores niegan tal relación⁽¹⁰⁾.

Bibliografía

- 1 Benke PJ. The isotretinoin teratogen syndrome. *JAMA* 1984; **251**:3267-3269
- 2 Nightindale SL. From the Food and Drug Administration. Isotretinoin restriction. *JAMA* 1988; **260**:315
- 3 Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; **313**:837-841
- 4 Stevenson RE. The Environmental basis of human anomalies. En: Stevenson R, Hall JG, Goodman RM eds. Human Malformations and Related Anomalies. Oxford Monographs on Medical Genetics n° 27. New York/Oxford: Oxford University Press, 1993:137-155
- 5 Johnston MC. Understanding human embryonic development. En: Stevenson R, Hall JG, Goodman RM eds. Human Malformations and Related Anomalies. Oxford Monographs on Medical Genetics n° 27. New York/Oxford: Oxford University Press, 1993:31-61
- 6 Stern RS. When a uniquely effective drug is teratogenic. The case of isotretinoin. *N Engl J Med* 1989; **320**:1007-1009
- 7 Martínez Frías ML, Slavador J. Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of vitamin A in Spain. *Eur J Epidemiol* 1990; **6**:118-123
- 8 Camera G. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. *Lancet* 1992; **339**:687
- 9 Lipson AH, Collins F, Webster WS. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993; **341**:1352-1353
- 10 Jick SS, Terris BS, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993; **341**:1181-1182