

Diagnóstico prenatal del síndrome de Walker-Warburg

 Maira Sarmiento Piña,¹  Eduardo Reyna-Villasmil.²

RESUMEN

El síndrome de Walker-Warburg es una rara forma severa de distrofia muscular congénita que se hereda de manera autosómica recesiva y se manifiesta con anomalías cerebrales y oculares. Su incidencia es de aproximadamente 1,2 casos por cada 100 000 neonatos. Las manifestaciones clínicas incluyen ventriculomegalia, hidrocefalia y lisencefalia, el pronóstico es generalmente negativo, con una alta tasa de mortalidad en los primeros años de vida. El diagnóstico prenatal es fundamental para el manejo clínico, aunque presenta desafíos debido a la variabilidad genética. La ecografía prenatal y la resonancia magnética son herramientas claves para identificar anomalías estructurales, mientras que las pruebas genéticas pueden confirmar el diagnóstico y evaluar el riesgo de recurrencia en futuros embarazos. Actualmente, no existe un tratamiento curativo, y el enfoque se centra en el manejo de síntomas y complicaciones, se presenta un caso de diagnóstico prenatal del síndrome de Walker-Warburg.

Palabras clave: Síndrome de Walker-Warburg, Diagnóstico prenatal, Lisencefalia, Distrofia muscular.

Prenatal diagnosis of Walker-Warburg syndrome

SUMMARY

Walker-Warburg syndrome is a rare severe form of congenital muscular dystrophy that is inherited in an autosomal recessive manner and presents with brain and ocular abnormalities. Incidence is approximately 1.2 cases per 100,000 neonates. Clinical manifestations include ventriculomegaly, hydrocephalus, and lissencephaly, and the prognosis is generally poor, with a high mortality rate in the early years of life. Prenatal diagnosis is crucial for clinical management, though it presents challenges due to genetic variability. Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging are key tools for identifying structural anomalies, while genetic testing can confirm the diagnosis and assess the risk of recurrence in future pregnancies. Currently, there is no curative treatment, and the focus is on managing symptoms and complications. A case of prenatal diagnosis of Walker-Warburg syndrome is presented.

Keywords: Walker-Warburg syndrome, Prenatal diagnosis, Lissencephaly, Muscular dystrophy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Walker-Warburg (SWW), también conocido como distrofia muscular-distroglicanopatía tipo A o displasia cerebro-ocular-distrofia muscular, constituye una forma poco común de distrofia muscular congénita grave que se asocia con anomalías tanto cerebrales como oculares. Este trastorno, se hereda de manera autosómica recesiva, tiene una

incidencia aproximada de 1,2 casos por cada 100 000 neonatos (1). La identificación de manifestaciones graves, como la distrofia muscular congénita, las malformaciones cerebrales y las anomalías en la retina resulta fundamental para el diagnóstico (2).

El pronóstico para quienes padecen el SWW es mayormente negativo, ya que la mayoría de los recién nacidos afectados no logra sobrevivir más allá de los tres años. Es importante resaltar la notable heterogeneidad genética de este síndrome, indica que mutaciones en diferentes genes pueden provocar la enfermedad (2). Esta complejidad genética impacta directamente en las estrategias empleadas para el diagnóstico prenatal. La alta tasa de mortalidad y la gravedad de los síntomas subrayan la necesidad de

¹Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, ²Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Correo para correspondencia: sippenbauch@gmail.com

Forma de citar este artículo: Sarmiento PM, Reyna-Villasmil E. Diagnóstico prenatal del síndrome de Walker/Warburg. Rev Obstet Ginecol Venez. 2025; 85(3):466-471. DOI: 10.51288/00850316

una identificación temprana y precisa, lo que permite que las familias tomen decisiones informadas (3). A continuación, se presenta un caso de diagnóstico prenatal del síndrome de Walker-Warburg.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 39 años, con antecedentes obstétricos de 6 gestaciones, 4 partos y 1 aborto, quien fue remitida a la consulta de alto riesgo obstétrico por un embarazo de 23 semanas en el que se detectó ventriculomegalia fetal durante una ecografía de rutina. Las ecografías realizadas a las 9 y 16 semanas no mostraron alteraciones morfológicas fetales.

El recién nacido, correspondiente al cuarto parto, presentó ventriculomegalia progresiva y falleció a los 14 días de vida. Ambos progenitores y los abuelos, tanto maternos como paternos, estaban clínicamente sanos y no reportaron antecedentes familiares de condiciones genéticas conocidas. La madre recibió control obstétrico

regular durante el embarazo, y las pruebas no invasivas para la detección de aneuploidías resultaron negativas.

La ecografía realizada en la consulta de alto riesgo obstétrico a las 24 semanas de gestación mostró un aumento en el tamaño de los ventrículos laterales, acompañado de una banda ecogénica que rodeaba las estructuras supratentoriales, y un cuerpo calloso corto y displásico. Además, se observó un desplazamiento del cerebelo y del tronco encefálico, ambos hipoplásicos y rotados debido al efecto de masa generado por los hemisferios cerebrales. Los lóbulos cerebelosos estaban separados y presentaban alteraciones estructurales (figura 1), estableciendo la posibilidad diagnóstica de SWW. La evaluación cardíaca fetal no evidenció anomalías. Los movimientos fetales observados eran aparentemente normales. Los estudios *doppler* realizados en las arterias uterinas maternas, umbilical y cerebral media fetal estuvieron dentro de los límites normales. Los padres optaron por no realizar pruebas genéticas invasivas.

Dada la naturaleza de los hallazgos, se decidió realizar una evaluación ecográfica fetal a las 32 semanas de gestación que reveló un aumento en el tamaño de los ventrículos

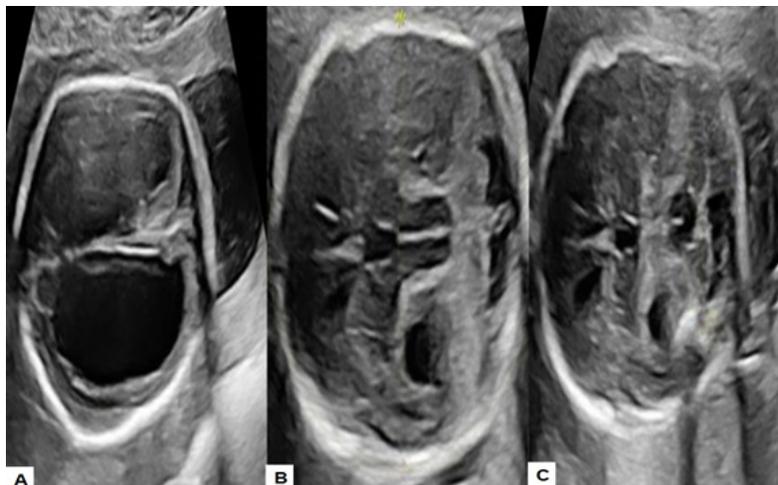


Figura 1. Hallazgos ecográficos del síndrome de Walker-Warburg. A) Ventriculomegalia bilateral con una banda hiperecogénica rodeando las estructuras supratentoriales y cuerpo calloso displásico. B) Desplazamiento del vermis hipoplásico y deforme. C) Lóbulos cerebelosos separados con alteraciones de estructuras vermianas.

laterales y del tercer ventrículo. También se observó un desarrollo atípico de los surcos y fisuras en la superficie cerebral, sugiriendo la posibilidad de lisencefalia tipo II. La protuberancia pontina estaba ausente y el tronco encefálico presentaba una configuración acodada. Los hemisferios cerebelosos y el vermis mostraban hipoplasia.

A las 39 semanas de gestación, se realizó cesárea programada ante la sospecha de hipertensión intracraneal y macrocefalia fetal. El procedimiento transcurrió sin complicaciones, y la madre no presentó hemorragias ni eventos perinatales adversos. El neonato de sexo femenino tuvo un peso de 3050 gramos y una circunferencia cefálica de 35 centímetros. Los puntajes de Apgar fueron de 5 al primer minuto y 6 al quinto minuto.

Poco después del nacimiento, la recién nacida presentó dificultad respiratoria, lo que requirió intubación y soporte ventilatorio mecánico. Posteriormente, fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos neonatales para una evaluación integral y manejo especializado enfocado en su condición neurológica. Durante la primera semana, se llevó a cabo un seguimiento interdisciplinario a cargo de pediatras, neonatólogos y neurocirujanos.

Se implantó una derivación ventrículo-peritoneal para el manejo de la ventriculomegalia, con el objetivo de prevenir complicaciones asociadas con la hipertensión intracraneal. No obstante, a pesar de la intervención y el tratamiento inicial, la lactante desarrolló complicaciones graves y falleció 8 semanas después del nacimiento.

DISCUSIÓN

El SWW se caracteriza por graves anomalías cerebrales y oculares que incluyen lisencefalia, hidrocefalia, agiria y displasia retiniana; con o sin encefalocele, asociadas a la distrofia muscular (2). La identificación temprana durante el período prenatal es crucial para

el manejo clínico y la preparación de la familia. Sin embargo, el diagnóstico prenatal presenta importantes desafíos que requieren una comprensión integral de las características clínico-genéticas del síndrome y el uso de técnicas diagnósticas avanzadas (4).

En los pacientes con SWW, la hipoglicosilación se origina a partir de mutaciones en el gen que codifica la proteína O-manosil-transferasa 1 (POMT1). Además, las mutaciones en otros genes esenciales para la glicosilación, como POMT1, POMT2 (*protein O-mannosyltransferase 2*), POMGNT1 (*protein O-mannose beta-1,2-N acetylglucosaminyltransferase*), FCMD (gen de la distrofia muscular congénita de Fukuyama, FKR (fukutin-related protein gene)), y LARGE (gen que codifica a la proteína similar a la glicosiltransferasa), contribuyen significativamente a las graves manifestaciones neurológicas y sistémicas del síndrome. Estas alteraciones genéticas ocasionan una glicosilación defectuosa del α -distroglicano, una molécula crucial que conecta el citoesqueleto de las células musculares y del sistema nervioso central con las proteínas de la matriz extracelular. Esta disfunción interfiere en funciones celulares críticas, comprometiendo la estabilidad de las fibras musculares y la migración neuronal, que lleva a las malformaciones cerebrales características del síndrome (5, 6). A pesar de los avances en la comprensión genética, todavía no se dispone de un diagnóstico molecular definitivo.

La ecografía prenatal es la herramienta diagnóstica de primera línea para el SWW, ya que permite identificar hallazgos como la ventriculomegalia y las malformaciones cerebelosas. Las manifestaciones clínicas incluyen anomalías cerebrales estructurales, tales como lisencefalia, agiria, hidrocefalia, dilatación ventricular, hipoplasia o agenesia del cuerpo caloso, encefalocele occipital, hipoplasia cerebelosa y malformación de Dandy-Walker, así como defectos oculares, que incluyen desprendimiento de retina, cataratas, microftalmia y microcórnea; además

de distrofia muscular. Los criterios diagnósticos principales abarcan la lisencefalia tipo II, las malformaciones cerebelosas y retinianas, junto con la distrofia muscular congénita (7). Hallazgos adicionales, como la dilatación ventricular o la malformación de la cámara anterior (anomalía de Peters), pueden facilitar el diagnóstico, aunque no son esenciales (8).

La característica patognomónica del SWW es la lisencefalia empedrada, que se atribuye a la sobremigración neuronal causada por defectos en la glía limitante, una estructura esencial para la migración neuronal y la laminación cortical. Esta glía, formada por extremidades astrocíticas conectadas a una lámina basal pial, requiere α -distroglicanos funcionales, que dependen de una glicosilación adecuada. La alteración de estos α -distroglicanos genera una disrupción de la glía limitante, permitiendo la sobremigración neuronal hacia el espacio subaracnoideo (9). Este proceso da lugar a una capa extracortical de células neurogliales y a la pérdida de la laminación cortical, resultando en una corteza caótica caracterizada por una superficie lisencefálica irregular y ausencia de organización en capas (10).

Los casos de lisencefalia se clasifican en (9):

- Tipo I (lisencefalia clásica): La corteza normal de seis capas se sustituye por una corteza anormalmente gruesa, reorganizada en cuatro capas.
- Tipo II: Se caracteriza por una corteza completamente desorganizada y carente de laminación, con numerosas neuronas desplazadas hacia el espacio subpial.

El diagnóstico prenatal del SWW enfrenta dificultades, ya que muchos signos, incluida la lisencefalia, no son evidentes hasta el tercer trimestre. Aunque la identificación en etapas tempranas del embarazo

puede ser compleja, la lisencefalia constituye un hallazgo patognomónico del espectro que incluye la enfermedad músculo-ojo-cerebro y la distrofia muscular de Fukuyama, siendo el SWW la forma más grave, especialmente debido a las anomalías cerebrales (11).

Tradicionalmente, se consideraba que el diagnóstico prenatal del SWW mediante ultrasonido solo era factible en las etapas más avanzadas del embarazo. Sin embargo, los avances en la tecnología de ultrasonido de alta resolución han permitido la detección de signos característicos en etapas más tempranas, incluso desde la semana 11 de gestación. En estas exploraciones tempranas, se pueden visualizar hallazgos como un ventrículo lateral prominente, una cisterna magna de gran tamaño y un doble pliegue en la unión mesencefálica-pontina; que son altamente sugestivos del síndrome. La ventriculomegalia es un hallazgo ecográfico común y, en ocasiones, puede ser la única anomalía significativa observada en las primeras etapas del embarazo. Este hallazgo se ha detectado entre las semanas 15 y 17 de gestación. No obstante, la ecografía convencional tiene limitaciones para detectar formas leves de lisencefalia, siendo más efectiva en casos graves (10).

La resonancia magnética complementa la evaluación prenatal, permitiendo obtener imágenes detalladas del sistema nervioso central. Sin embargo, este procedimiento se reserva generalmente para embarazos con hallazgos ecográficos anormales y puede no detectar formas leves si se realiza en etapas tempranas. Uno de estos hallazgos característicos es la presencia de un tronco encefálico con forma de "Z", que resulta de un pliegue dorsal o *kink* en la unión mesencefálica-pontina, y en algunos casos, de un segundo pliegue ventral a nivel cérico-medular. La resonancia magnética también es útil para evaluar con mayor detalle la organización de la corteza cerebral, pudiendo revelar la presencia de una corteza

desorganizada característica de la lisencefalia tipo II, así como la posible hipomielinización y las anomalías cerebelosas, como la hipoplasia vermiana o la malformación de Dandy-Walker (8). Generalmente, se realiza en etapas más tardías de la gestación, a menudo después de la semana 28 o 30, cuando el desarrollo estructural del cerebro fetal es más avanzado, lo que permite una mejor visualización e interpretación de las posibles anomalías.

Las pruebas genéticas prenatales representan una herramienta crucial en el diagnóstico del SWW. Estas pruebas están disponibles para detectar mutaciones en los diversos genes asociados con este síndrome y pueden incluir paneles de genes específicos o pruebas más amplias, como la secuenciación del exoma completo, que analiza todas las regiones codificantes del genoma. El diagnóstico genético cumple un papel esencial en la confirmación del diagnóstico y en la evaluación del riesgo de recurrencia en futuros embarazos, lo que facilita así el asesoramiento genético para las familias (12).

Es relevante señalar que, a pesar de los avances en las pruebas genéticas, en un porcentaje de individuos con diagnóstico clínico de SWW no se logra identificar una causa genética específica, lo que sugiere la posible existencia de genes aún no descubiertos o la necesidad de mejorar las técnicas de prueba para detectar ciertos tipos de mutaciones (13).

El tratamiento del SWW presenta numerosos desafíos, ya que no existe una cura y su pronóstico resulta desfavorable. Esta enfermedad suele ser mortal en los primeros meses de vida, y los especialistas enfocan principalmente las opciones terapéuticas en medidas de apoyo y prevención. El manejo posnatal puede incluir la administración de anticonvulsivos para tratar las convulsiones, el control de la hidrocefalia y otros cuidados de soporte. En algunos casos, puede ser necesario realizar procedimientos neuroquirúrgicos,

como la derivación de la hidrocefalia o la reparación quirúrgica del encefalocele (13).

En conclusión, el diagnóstico prenatal del SWW requiere un enfoque multidisciplinario para la identificación de anomalías clave, como la ventriculomegalia, las malformaciones cerebelosas y la lisencefalia. Aunque la ecografía representa la primera línea de diagnóstico, los especialistas deben considerar sus limitaciones en las etapas tempranas del embarazo.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Vajsar J, Schachter H. Walker-Warburg syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:29. DOI: 10.1186/1750-1172-1-29.
2. Aref F, Shaaban A, Ahmed A, Gubari M, Hassan J, Alharbi M, *et al.* Walker-Warburg syndrome: A case report of congenital muscular dystrophy with hydrocephalus. *Radiol Case Rep.* 2024;19(11):5063-5065. DOI: 10.1016/j.radcr.2024.07.149.
3. Suthar R, Angurana SK, Singh U, Singh P. Walker-Warburg syndrome. *Neurol India.* 2018;66(6):1849-1850. DOI: 10.4103/0028-3886.246262.
4. Lee CY. Walker-Warburg syndrome: rare congenital muscular dystrophy associated with brain and eye abnormalities. *Hong Kong Med J.* 2014;20(6):556.e4-5. DOI: 10.12809/hkmj134137.
5. van Reeuwijk J, Maugeenre S, van den Elzen C, Verrips A, Bertini E, Muntoni F, *et al.* The expanding phenotype of POMT1 mutations: from Walker-Warburg syndrome to congenital muscular dystrophy, microcephaly, and mental retardation. *Hum Mutat.* 2006;27(5):453-9. DOI: 10.1002/humu.20313.
6. Nabhan MM, ElKhateeb N, Braun DA, Eun S, Saleem SN, YungGee H, *et al.* Cystic kidneys in fetal Walker-Warburg syndrome with POMT2 mutation: Intrafamilial phenotypic variability in four siblings and review of literature. *Am J Med Genet A.* 2017;173(10):2697-2702. DOI: 10.1002/ajmg.a.38393.
7. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, *et al.* Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet.* 1989;32(2):195-210. DOI: 10.1002/ajmg.1320320213.

8. Tonni G, Pattacini P, Bonasoni MP, Araujo Júnior E. Prenatal diagnosis of lissencephaly type 2 using three-dimensional ultrasound and fetal MRI: Case report and review of the literature. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38(4):201-6. DOI: 10.1055/s-0036-1582126.
9. Lacalm A, Nadaud B, Massoud M, Putoux A, Gaucherand P, Guibaud L. Prenatal diagnosis of cobblestone lissencephaly associated with Walker-Warburg syndrome based on a specific sonographic pattern. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):117-22. DOI: 10.1002/uog.15735.
10. Maurya VK, Bhatia M, Ravikumar R, Senger KP. Lissencephaly with agenesis of corpus callosum: A rare anomaly. *Med J Armed Forces India.* 2016;72(Suppl 1):S157-S160. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.03.013.
11. Achiron R, Katorza E, Reznik-Wolf H, Pras E, Kidron D, Berkenstadt M. Very early in-utero diagnosis of Walker-Warburg phenotype: The cutting edge of technology. *Ultrasound Int Open.* 2016;2(2):E54-7. DOI: 10.1055/s-0036-1582303.
12. Corona-Rivera JR, Martínez-Duncker I, Morava E, Ranatunga W, Salinas-Marin R, González-Jaimes AM, *et al.* TRAPPC11-CDG muscular dystrophy: Review of 54 cases including a novel patient. *Mol Genet Metab.* 2024;142(1):108469. DOI: 10.1016/j.ymgme.2024.108469.
13. Hakim N, Soare C, Hakim J. Bilateral total retinal detachment at birth: a case report of Walker-Warburg syndrome. *Int Med Case Rep J.* 2018;11:1-4. DOI: 10.2147/IMCRJ.S154223.

Recibido 28 de abril de 2025
Aprobado para publicación 17 de julio de 2025