

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°13

Evaluación ecográfica y pronóstico de Trisomías 18 y 13

Dra. Paulina Ortega Caballero

Dr. Daniel Martín Navarrete, Dr. Juan Guillermo Rodríguez Aris,
Dra. Susana Aguilera Peña, Dra. Daniela Cisternas Olguín,
Dr. Rodrigo Terra, Dr. Sergio de la Fuente Gallegos

Septiembre 2020

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Trisomía 18: “Síndrome de Edwards”

Introducción

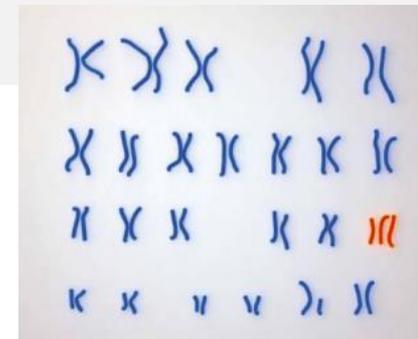


- Síndrome **polimalformativo** de origen cromosómico.
- **2da trisomía autosómica** más común en los RNV.
- Prevalencia de 1 en 3000 – 6000 RNV.
 - Chile: 1 en 2.200 (Prevalencia estandarizada en 12 semanas de gestación en población con edad materna promedio de 25 años)
- Razón hombre/mujer : 3/1.

Etiología



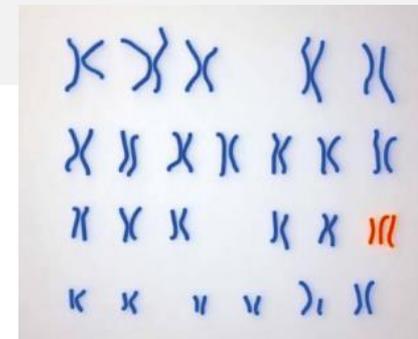
- **Desbalance cromosómico.** Existen 3 principales formas:
 - **Trisomía 18 (47, +18): 85-90%** de los casos, copia extra completa del cromosoma 18, resultado de no disyunción meiótica.
 - Translocación que involucra brazo largo del cromosoma 18 en otro cromosoma (5%).
 - Mosaicismo de la trisomía 18 con una línea celular normal en algunas células (10%)



Etiología

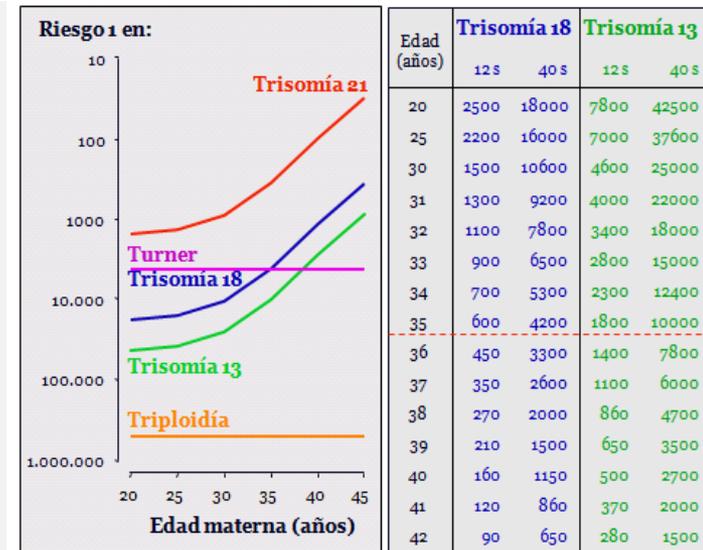


- La trisomía parcial y el mosaicismo suelen presentar un fenotipo incompleto, con ausencia de algunas de las anomalías típicas.
- No se ha identificado una región cromosómica única, crítica, responsable del síndrome.



Riesgo de T18

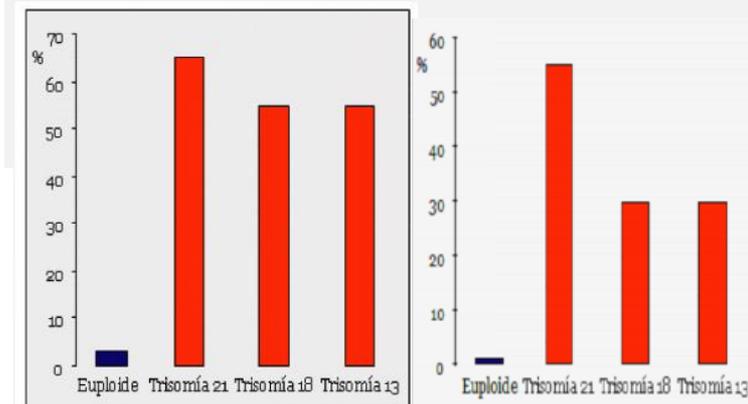
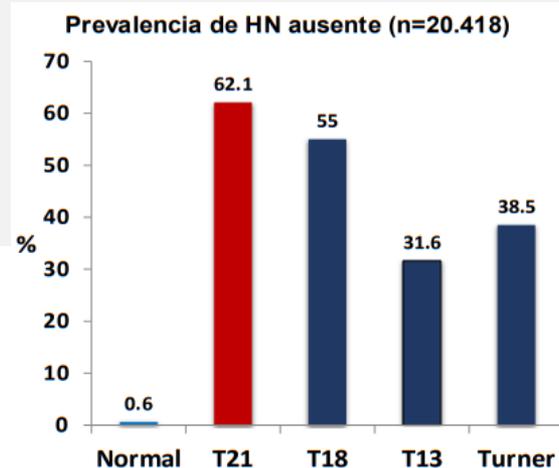
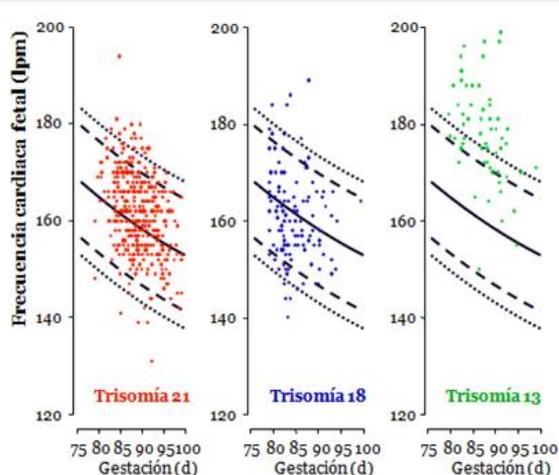
- Riesgo a priori:
 - **Aumenta con la edad materna**
 - Disminuye con la edad gestacional
 - Tasa de mortalidad fetal 80%



- Screening de marcadores ecográficos de aneuploidía 1er y 2do trimestre.

Screening 1er trimestre T18

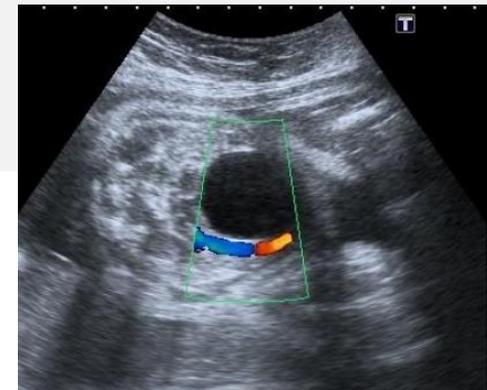
- Translucencia nucal aumentada
- Frecuencia cardíaca fetal leve disminuida (15% <p5)
- Ausencia hueso nasal (55%)
- Ductus venosa con onda A reversa (55%)
- Reflujo tricuspídeo (30%)
- Bioquímica sérica baja (b-hCG libre 0.2 MoM y PAPP-A 0.2 MoM)



Hallazgos ecográficos



- General:
 - **Restricción de crecimiento intrauterino** de inicio precoz
 - Arteria umbilical única
 - Polihidroamnios



Hallazgos ecográficos



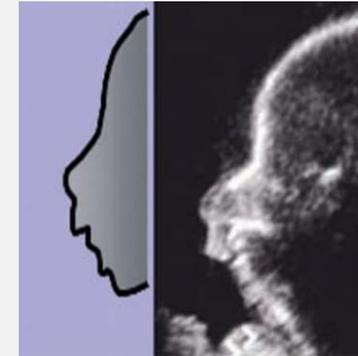
- Cráneo y SNC:
 - Cabeza en fresa
 - Braquicefalia
 - Quiste plexo coroideo
 - Ventriculomegalia
 - Megacisterna magna
 - Quiste de fosa posterior o Dandy Walker
 - Agenesia cuerpo calloso

Hallazgos ecográficos



Hallazgos ecográficos

- Cara:
 - Fisura labio-palatina
 - Micrognatia
- Cuello:
 - Higroma quístico
 - Pliegue nuczal aumentado



Hallazgos ecográficos



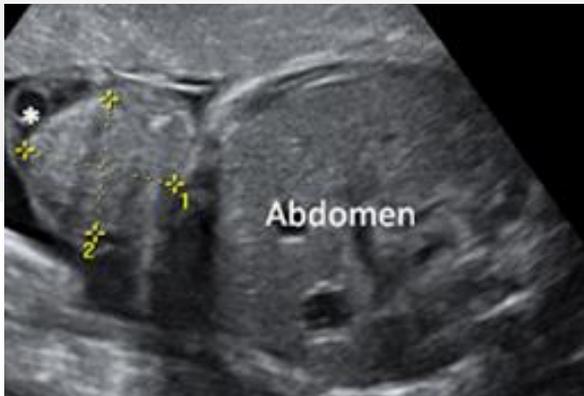
- Tórax:
 - Cardiopatías, principalmente Comunicación interventricular (CIV) y Coartación aórtica (CoA).
 - Hernia diafragmática



Hallazgos ecográficos



- Abdomen:
 - Onfalocele
 - Ausencia de burbuja gástrica
 - Pielectasia
 - Megavejiga



Hallazgos ecográficos



- Extremidades:
 - Dedos sobrepuestos
 - Pie bot
 - Fémur corto
 - Pies en mecedora



Cuadro clínico



- General:
 - **Pequeño para edad gestacional** (Peso promedio 2340 g)
 - Postérmino
 - Hipotonía inicial que evoluciona a **hipertoniía**
- Piel y fanéreos:
 - Cutis marmorata, hirsutismo en espalda y frente
 - Panículo adiposo y masa muscular escasa al nacer
 - Uñas de manos y pies hipoplásicas



Cuadro clínico



- Sistema Nervioso Central:
 - Hipoplasia o agenesia de cuerpo caloso, agenesia de septum pellucidum, circunvoluciones cerebrales anómalas, hidrocefalia, espina bífida
- Torácico:
 - Esternón corto, mamilas hipoplásicas, hernia umbilical y/o inguinal, espacio intermamilar aumentado.

Cuadro clínico

- Craneofacial:
 - Microcefalia, fontanelas amplias, **occipucio prominente** con diámetro bifrontal estrecho
 - Defectos oculares (opacidad corneal, catarata, microftalmia, coloboma de iris), fisuras palpebrales cortas
 - **Orejas displásicas de implantación baja**
 - **Micrognatia**
 - **Boca pequeña, paladar ojival, labio/paladar hendido**



Cuadro clínico



- Cardiovascular:
 - **Cardiopatía congénita** presente en **90%** de casos (comunicación interventricular con afectación valvular múltiple, conducto arterioso persistente, estenosis pulmonar, coartación de aorta, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, arteria coronaria anómala)
- Tracto gastrointestinal:
 - **Divertículo de Meckel, malrotación intestinal, onfalocele** páncreas ectópico, fijación incompleta del colon, ano anterior, atresia anal.

Cuadro clínico



- Urogenital:
 - Testes no descendidos, hipospadias, escroto bífido; hipoplasia labios mayores con clítoris prominente, malformaciones uterinas.
- Malformaciones nefrourológicas:
 - **Riñón en herradura**, ectopia renal, hidronefrosis, duplicidad ureteral, riñón poliquístico.

Cuadro clínico

- Extremidades:
 - **Mano trisómica** (puños cerrados y dedos sobrepuestos: dedo índice superpuesto sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto).
 - Limitación a la extensión ($>45^\circ$) de las caderas, luxación de caderas.
 - Talón prominente con primer orjejo corto y en dorsiflexión, hipoplasia/aplasia radial, sindactilia 2do-3er orjejos, pies zambos.



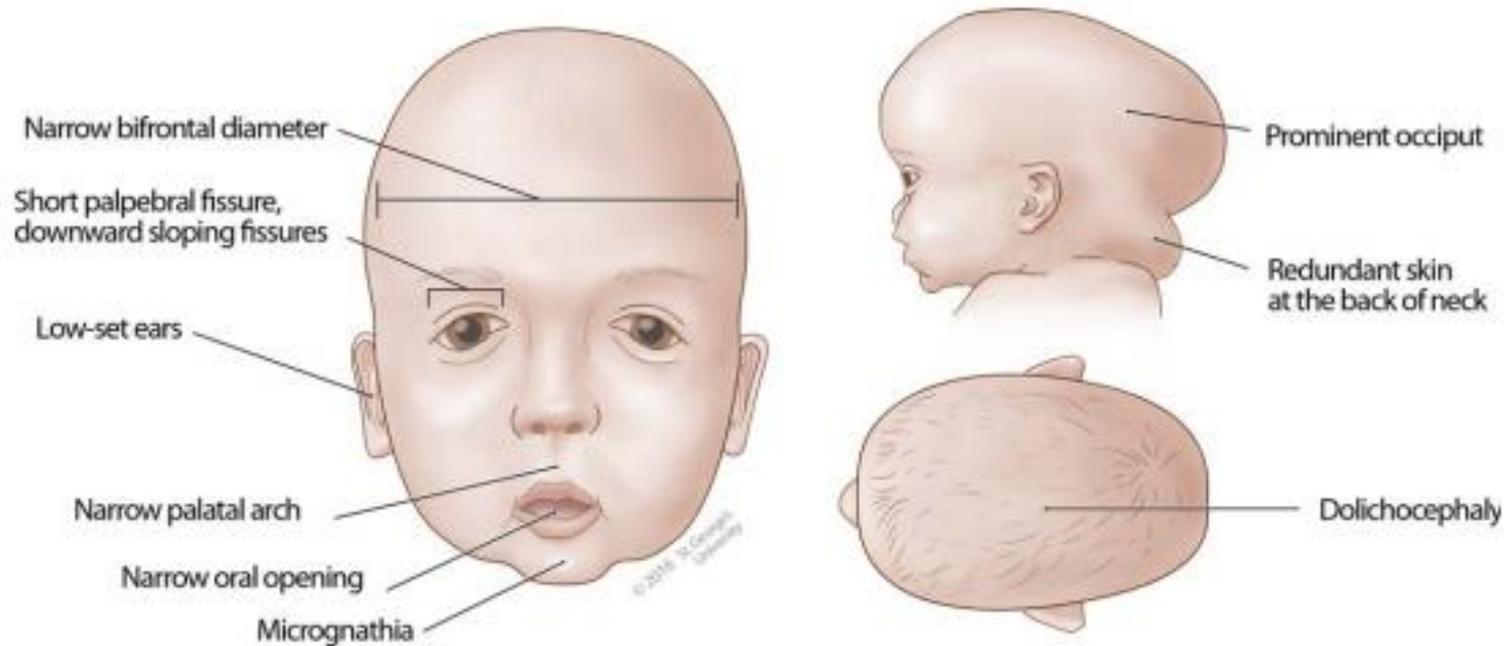


Fig. 1. This illustration demonstrates the classical craniofacial presentation of trisomy 18. The combination of low-set ears; short, downward slanting palpebral palpebral fissures; prominent occiput combined with a

decrease in the following features: oral opening, jaw and bifrontal diameter are typical of trisomy 18. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]



CERPO

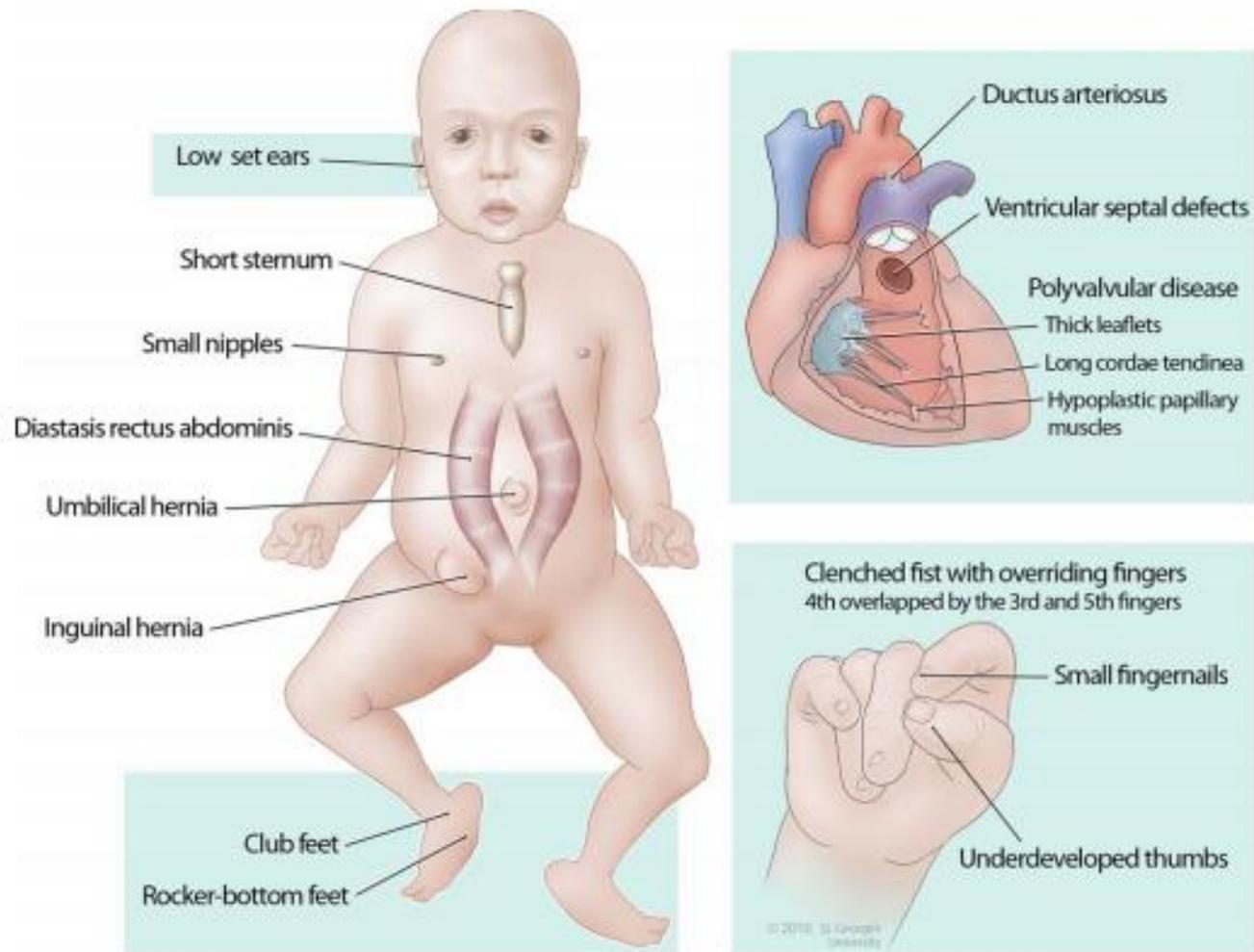
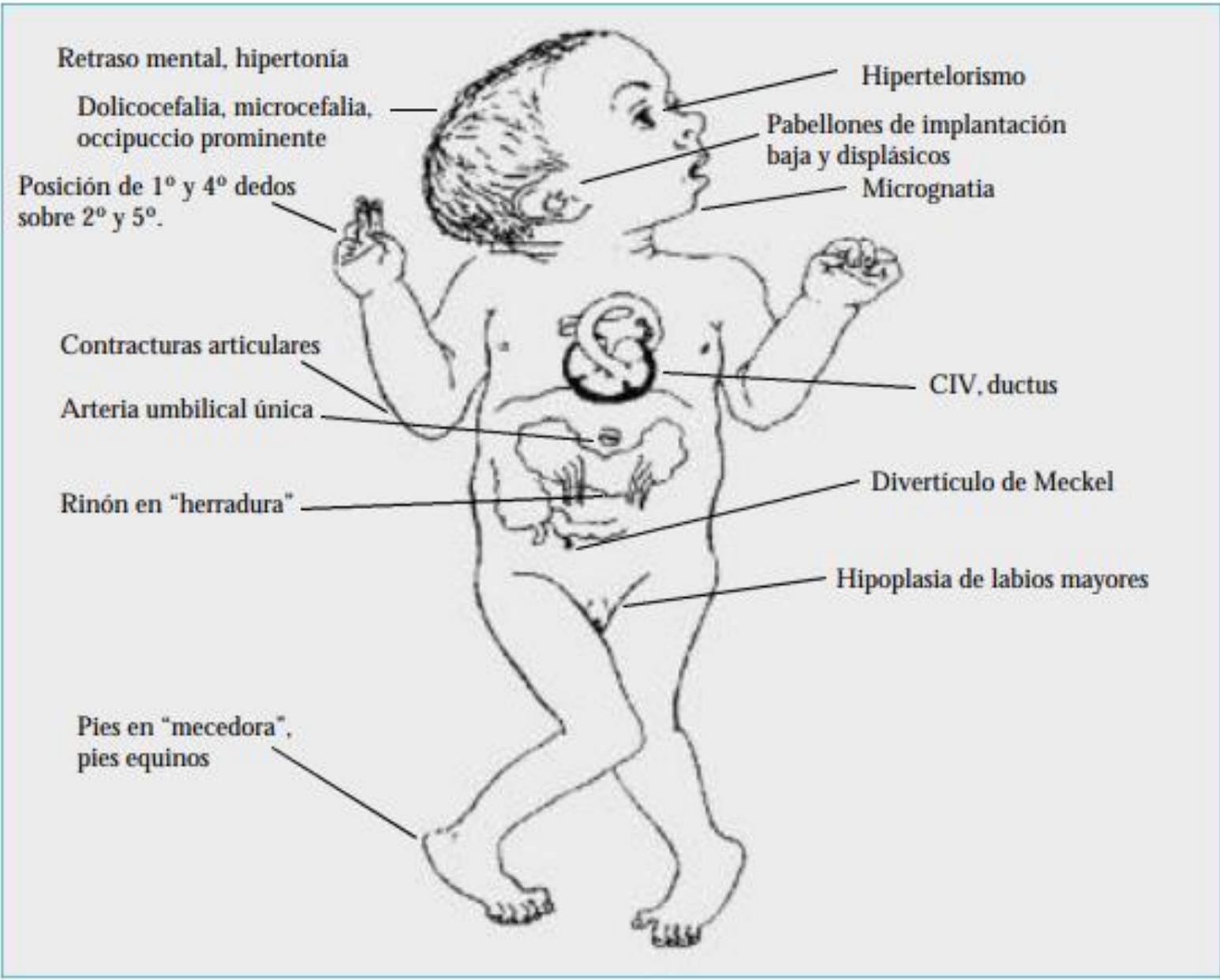


Fig. 2. This illustration shows the classical trisomy 18 phenotype. That is, the illustrated anatomic defects are seen in >50% of patients diagnosed with trisomy 18. The diagram highlights the most common defects which are seen in trisomy 18: low set ears, rocker bottom feet,

clenched fists, and ventricular septal defect. These anatomical findings may occur with other defects such as small nipples, short sternum, hernias, and diastasis rectus abdominis. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]



CERPO



Diagnóstico diferencial



- Trisomía 13
- **Secuencia de acinesia/hipocinesia fetal:**
 - Entidad heterogénea, rara, con múltiples causas, cariotipo normal.
 - Cuadro clínico:
 - Polihidramnios
 - Movilidad fetal escasa, bajo peso
 - Escasa actividad respiratoria, hipoplasia pulmonar
 - Cordón umbilical corto
 - Contracturas articulares múltiples con anquilosis y fijación articular (camptodactilia, pies zambos, etc)
 - Hipertelorismo, fisura palatina, testes no descendidos, pliegues de flexión palmo-plantares hipoplásicos
 - Escasa movilidad postnatal.

Evolución y pronóstico



- Mortalidad:
 - In útero cerca del 80%.
 - 95% entre el primer y segundo año de vida (60% primera semana).
 - En el 5% restante: 2% a los 5 años de vida
- Las niñas presentan mayor tasa de supervivencia.
- Causa principal de fallecimiento: cardiopatía congénita, apneas, y neumonía, complicaciones secundarias a hipertensión pulmonar severa.

Evolución y pronóstico



- Existe gran variabilidad en el desarrollo físico y psíquico en los supervivientes a medio-largo plazo. Los pocos pacientes que alcanzan largas supervivencias tienen marcadas limitaciones psicomotoras.

Evolución y pronóstico



- Problemas más frecuentes en los supervivientes:
 - Dificultades en la alimentación (mayoría necesitarán alimentación por sonda, puede ser necesario recurrir a la gastrostomía).
 - Escoliosis
 - Estreñimiento (precisarán enemas frecuentes)
 - Infecciones (neumonía, otitis media, infecciones urinarias)
 - Marcado retraso en el desarrollo psicomotor
 - En un grupo de supervivientes con edad media cronológica de 8 años, la edad de desarrollo media fue de 6,8 meses.
 - Pueden llegar a ser capaces de utilizar 4 ó 5 palabras

Consejería



- Suele darse de forma aislada.
- Riesgo de recurrencia estimado es del 0.55%.
- En los casos de trisomía por traslocación, los padres debieran ser remitidos a un Servicio de Genética para estudio citogenético.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Trisomía 13: “Síndrome de Patau”

Introducción



- Síndrome **polimalformativo** de origen cromosómico.
- **3ra trisomía autosómica** más común en los RNV.
- Prevalencia de 1 en 12000 a 29000 RNV.
 - Chile: 1 en 6.900 (Prevalencia estandarizada en 12 semanas de gestación en población con edad materna promedio de 25 años)
- Ligeramente mayor en sexo femenino.

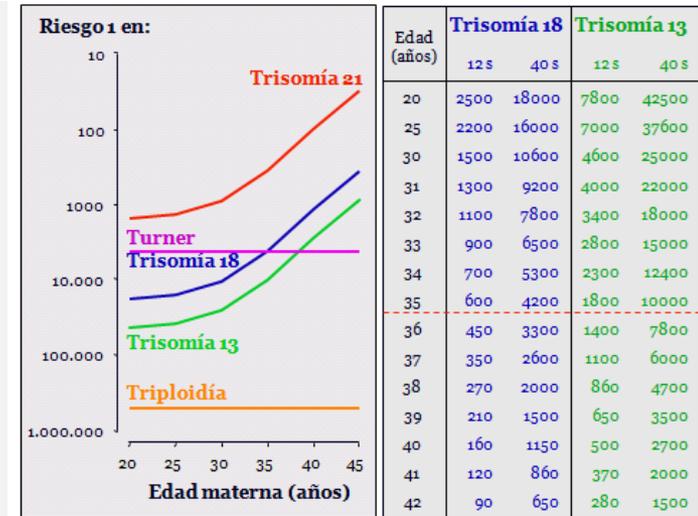
Etiología



- **Desbalance cromosómico.**
 - **Trisomía 13 (47, +13): 75%** de los casos, copia extra completa del cromosoma 13, resultado de no disyunción meiótica (2da división).
 - Translocación que involucra brazo largo del cromosoma 13 en otro cromosoma (20%), principalmente t(13q14)
 - Mosaicismo de la trisomía 13 (5%)

Riesgo de T13

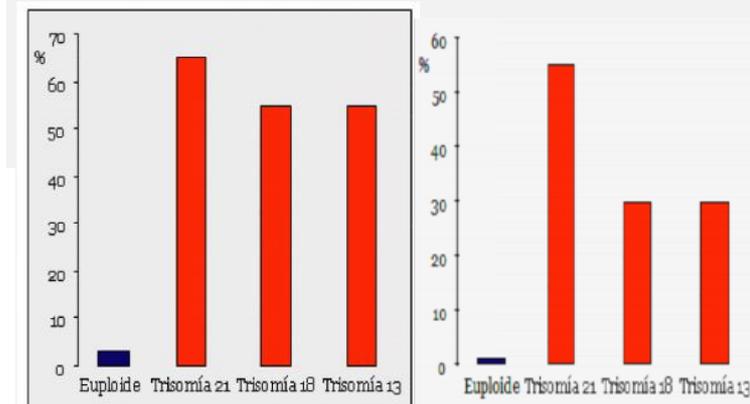
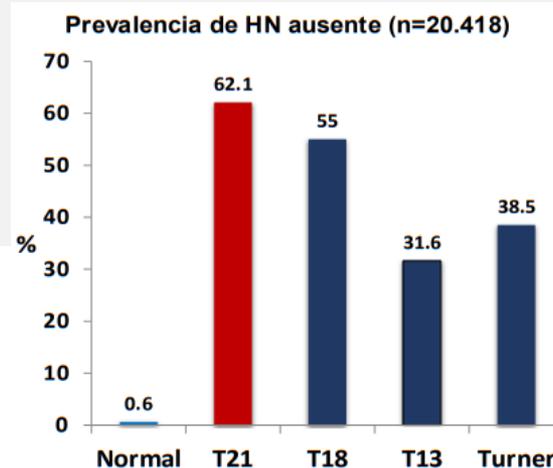
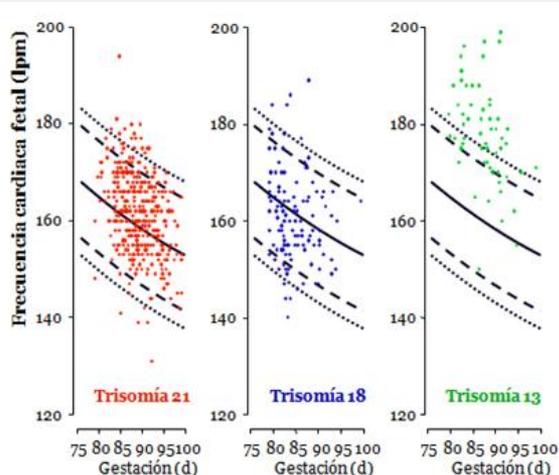
- Riesgo a priori:
 - **Aumenta con la edad materna**
 - Disminuye con la edad gestacional
 - Tasa de mortalidad fetal 80%



- Screening de marcadores ecográficos de aneuploidía 1er y 2do trimestre.

Screening 1er trimestre T13

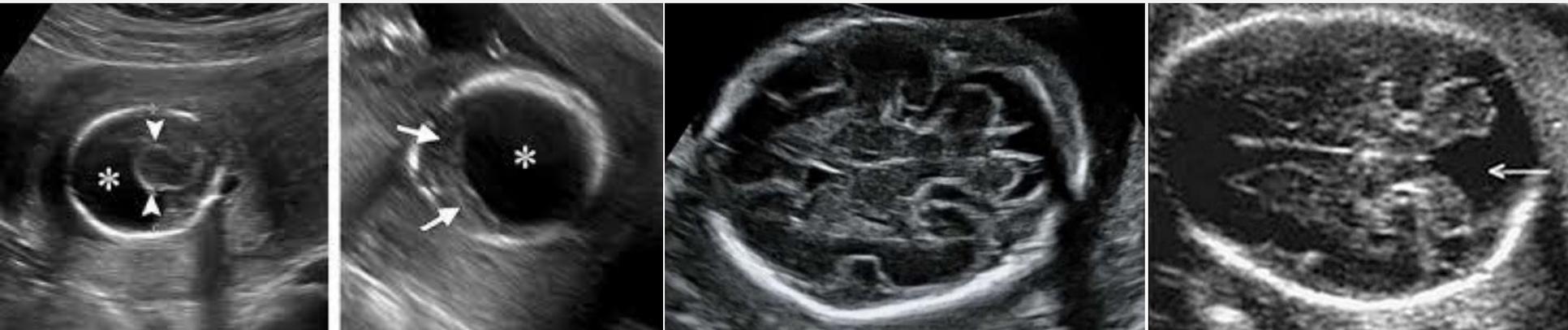
- Translucencia nucal aumentada
- Frecuencia cardíaca fetal muy aumentada (85% >p95)
- Ausencia hueso nasal (31.6%)
- Ductus venosa con onda A reversa (55%)
- Reflujo tricuspídeo (30%)
- Bioquímica sérica disminuida (Beta-hCG libre 0.3 y PAPP-A 0.4)



Hallazgos ecográficos



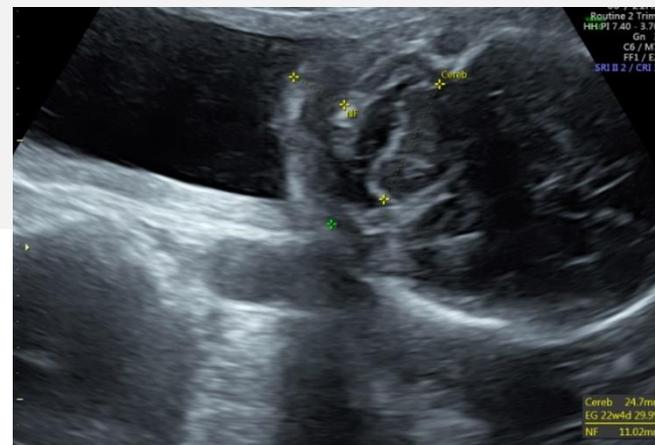
- Cráneo y SNC:
 - Holoprocencefalia (40%)
 - Braquicefalia
 - Microcefalia
 - Megacisterna magna
 - Quiste de fosa posterior o Dandy Walker



Hallazgos ecográficos



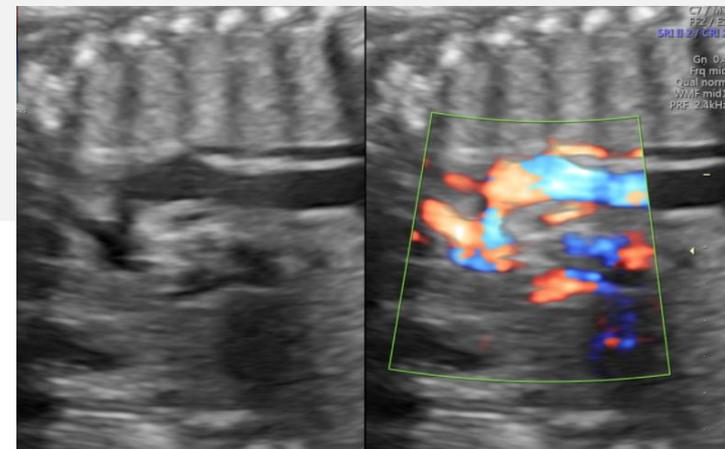
- Cara y cuello:
 - Fisura labiopalatina central (45%)
 - Hipotelorismo
 - Ciclopía
 - Microftalmia
 - Edema nuczal



Hallazgos ecográficos



- Tórax:
 - Cardiopatías congénitas (80%): CIV, Hipoplasia VI, CoA
- Abdomen:
 - Onfalocele
 - Hidronefrosis leve a moderada
 - Quistes renales



Hallazgos ecográficos



- Extremidades:
 - Polidactilia postaxial
 - Pie bot
 - Pie mecedora



Cuadro clínico



- General:
 - **Pequeño para edad gestacional**
- Piel y fanéreos:
 - Uñas estrechas e hiperconvexas
 - Displasia pigmentaria
 - Hemangiomas capilares
 - Ulceraciones de tipo aplasia cutis de cuero cabelludo

Cuadro clínico



- Sistema Nervioso Central:
 - **Holoprosencefalia**, microcefalia, agenesia cuerpo calloso, hidrocefalia, hipoplasia cerebelar, mielomeningocele, hipotonía/hipertonía, apnea central, **retraso psicomotor y mental profundo (100%)**, grados variables de desarrollo incompleto nervios olfatorios y ópticos

Cuadro clínico



- Craneofacial:
 - **Frente aplanada**
 - Hipotelorismo, epicanto, **microftalmia, coloboma del iris,** displasia retinal, ciclopía
 - Puente nasal prominente
 - Paladar ojival, fisura labial con o sin compromiso palatino de predominio central
 - Micrognatia
 - Displasia de pabellones auriculares
 - Cuello corto, exceso de piel nuca y cuello



Cuadro clínico



- Torácico:
 - **Mamilas hipoplásicas**
- Cardiovascular:
 - **Cardiopatía congénita** presente en **80%** de casos (**comunicación interauricular**, conducto arterioso persistente, comunicación interventricular)
 - Dextrocardia



Cuadro clínico

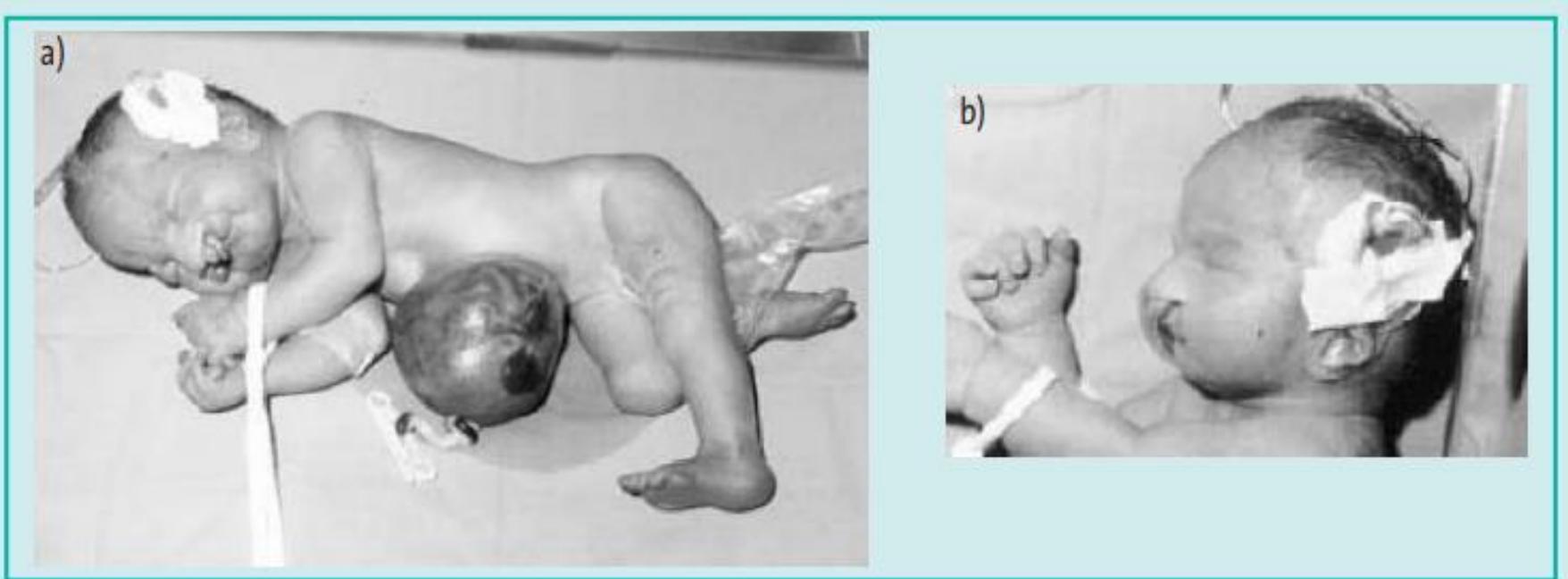
- Tracto gastrointestinal:
 - Hernia umbilical y/o inguinal
- Urogenital:
 - **Criptorquídea**, útero bicorne
- Nefrourológicas:
 - Riñón poliquístico, hidronefrosis

Cuadro clínico

- Extremidades:
 - **Camptodactilia**
 - **Polidactilia postaxial**
 - Clinodactilia
 - Dedos en flexión y sobrepuestos
 - **Pies en mecedora**
 - **Calcáneo prominente**



Cuadro clínico



Anomalías placentarias



- Pequeño volumen (vellosidades inmaduras, calcificaciones en lámina trofoblástica basal).
- Menor vascularización, eventual isquemia placentaria.
- Apariencia de mola parcial focal (edema de vellosidades, sin hiperplasia trofoblástica).
- Displasia mesenquimal (hidrópica alargada con múltiples quistes y vasos coriónicos dilatados).

Diagnóstico diferencial



- Trisomía 18
- **Síndrome de Meckel-Gruber:**
 - Autosómica recesiva letal
 - Encefalocele, riñones poliquísticos bilaterales, polidactilia, oligohidroamnios
- **Síndrome de Pallister-Hall:**
 - Autosómico dominante
 - Hamartoma hipotalámico, disfunción hipofisaria, epíglotis bífida, polidactilia, anomalías renales y malformaciones genitourinarias.
- **Síndrome de Smith-Lemli-Opitz:**
 - Autosómico recesivo
 - Anomalías faciales (ptosis palpebral, epicantus, narinas antevertidas, micrognatia y boca de pez), retraso mental, trastorno del crecimiento pre y postnatal, alteraciones en los genitales externos en varones.

Evolución y pronóstico



- Mortalidad:
 - In útero cerca del 80%.
 - 70% a los 6 meses (50% primer mes)
 - En el 5% restante: 2% a los 5 años de vida
- Mayor tasa de supervivencia en mosaicismo y translocación.
- Causa principal de fallecimiento son las complicaciones cardiopulmonares.

Evolución y pronóstico



- En todos los casos el retraso psicomotor es grave, impidiendo la adquisición de las funciones básicas del desarrollo (sedestación, deambulación, lenguaje, etc.).
- El cociente intelectual medio de los pacientes con trisomía 13 es muy bajo, y tiende a disminuir con la edad.

Riesgo materno



- Presenta **mayor riesgo de desarrollo preeclampsia**:
 - Secundario a **anomalías placentarias + exceso de sFlt1**.
- Incidencia de trisomía 13 observada de 2,3 en 10.000 RNV de embarazos con preeclampsia (vs 0,5-1 en 10.000 RNV de embarazos sin preeclampsia).
- Genes candidatos responsables en el cromosoma 13: **sFlt1** (13q12), COL4A2 (13q34), periostin (13q13.3).

Consejo genético



- Riesgo de recurrencia por debajo del 1% en los casos de trisomía 13 regular.
- En los pacientes con traslocación el riesgo de un nuevo descendiente afectado es algo superior, llegando al 5%, siendo más frecuente la aparición de abortos espontáneos (20%).



Chile: Ley 21.030 de **Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE)**

Chile: Ley 21.030



- Promulgación de Ley 21.030 en septiembre 2017.
- **Artículo 119 del Código Sanitario:** “mediando la voluntad de la mujer, se autoriza la interrupción del embarazo por un médico cirujano, en los términos regulados en los artículos siguientes, cuando:
 - 1) la mujer se encuentra en riesgo vital...
 - **2) el embrión o feto padezca una patología congénita adquirida o genética, incompatible con la vida extrauterina independiente, en todo caso de carácter letal**
 - 3) sea resultado de una violación...”

Chile: Ley 21.030. Causal 2



- En la literatura médica internacional no existe un consenso sobre el concepto de anomalía congénita letal.
- **Anomalía congénita de mal pronóstico vital** (Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría): todo **defecto estructural o funcional** que compromete seriamente uno o más órganos vitales imprescindibles para la vida extrauterina, que **no son reemplazables o recuperables** con las herramientas médicas o quirúrgicas actualmente disponibles, y que **determina invariablemente la muerte durante el periodo fetal o tras el nacimiento**, o que previsiblemente se asocia con un tiempo de **supervivencia breve**, aunque en condiciones muy excepcionales la supervivencia pudiese ser mayor, pero inevitablemente con una **muy mala calidad de vida**.

Chile: Ley 21.030. Causal 2

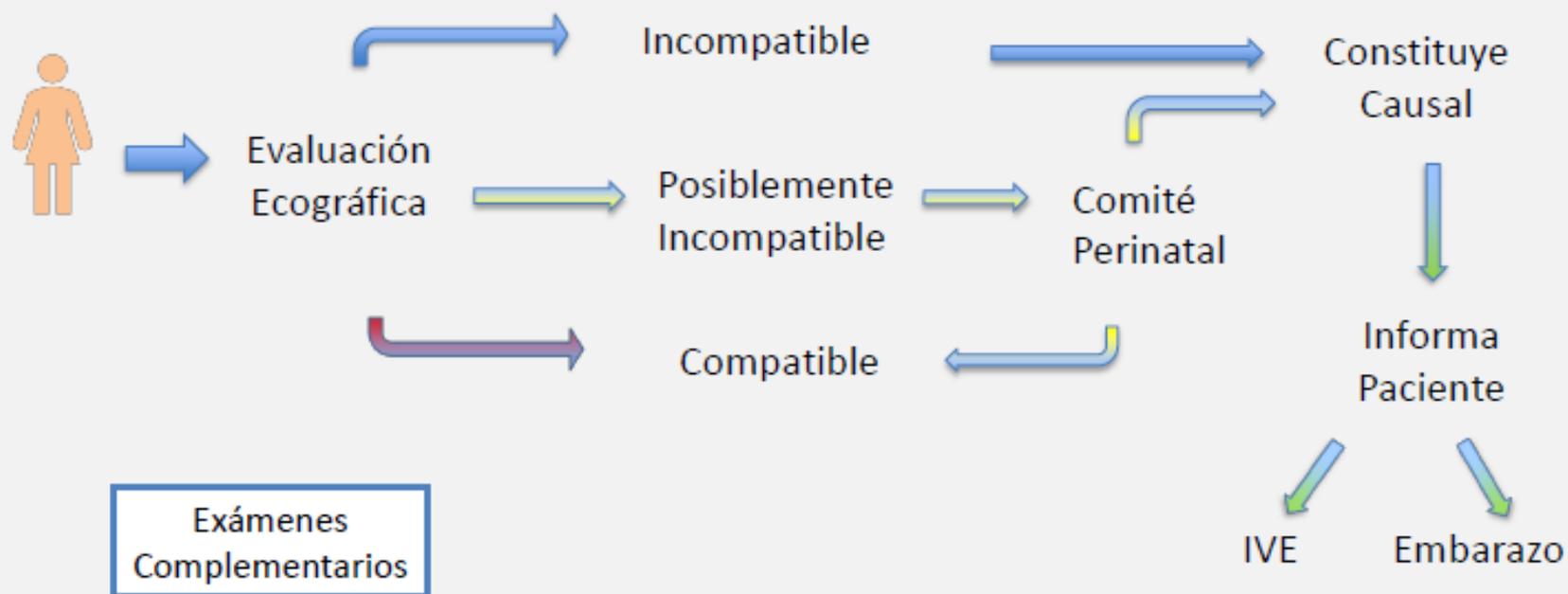
TABLA 2. ESTIMACIÓN DE CASOS ANUALES DE MALFORMACIONES INCOMPATIBLES CON LA VIDA SOBRE RECIÉN NACIDOS VIVOS



Malformación	Prevalencia	Casos/año
Anencefalia	1:1.000	250
Holoprocencefalia	1:16.000	15
Atresia Laríngea	Desconocida	1
Pentalogía de Cantrell	1:67.000	4
Secuencia Tallo corporal	1:14.000	18
Agenesia renal bilateral	1:10.000	25
Riñones multiquisticos	1:10.000	25
Riñones poliquisticos	1:50.000	5
Displasias esqueléticas tanatofórica	1:10.000	25
Osteogénesis imperfecta severa	1:60.000	4
Trisomía 18*	1:2.200	113
Trisomía 13*	1:6.900	36
Gemelos acárdicos	1:100.000	2
Otras (triploidía, trisomía 9, etc.)	<1:100.000	1
TOTAL		524

*Elaboración sobre la base de prevalencias estandarizadas en 12 semanas de gestación en población con edad materna promedio de 25 años.

Chile: Ley 21.030. Causal 2



Bibliografía



- *Pérez Aytés A, Trisomía 18 (síndrome de Edwards). Protoc diagn ter pediater. 2010;1:96-100.*
- *Ribate Molina MP, Pié Juste J, Puisac Uriel B, Trisomía 13 (síndrome de Patau). Protoc diagn ter pediater. 2010;1:91-95.*
- *Nicolaides K. La ecografía de las 11 a 13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, UK, 2013.*
- *Anne BS Giersch. Anomalías citogenéticas congénitas. UpToDate 2019.*
- *Lerma. Ecografía obstétrica. Guía práctica de consulta. 2015.*
- *Norma técnica nacional. Acompañamiento y atención integral a la mujer que se encuentra en alguna de las tres causales que regula la Ley 21.030. MINSAL. 2018.*
- *Martínez N. Interrupción voluntaria del embarazo: Experiencia en CERPO.*

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°13

Evaluación ecográfica y pronóstico de Trisomías 18 y 13

Dra. Paulina Ortega Caballero

Dr. Daniel Martín Navarrete, Dr. Juan Guillermo Rodríguez Aris,
Dra. Susana Aguilera Peña, Dra. Daniela Cisternas Olguín,
Dr. Rodrigo Terra, Dr. Sergio de la Fuente Gallegos

Septiembre 2020