



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

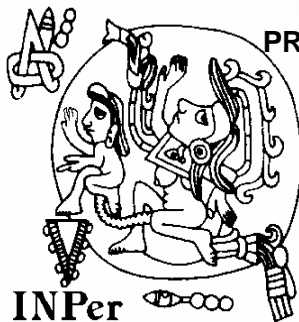
**Instituto Nacional de Perinatología
Subdirección de Neonatología**

**“Análisis clínico de las aneuploidías
en recién nacidos con defectos
congénitos en el INPer-IER de mayo
de 2005 a mayo de 2007”**

T E S I S

**Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA
PRESENTA
DRA. BERENICE VERGARA BECERRIL**

**DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**



**DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS
DRA. MONICA AGUINAGA RIOS
DIRECTORES DE TESIS**

MÉXICO, D. F. 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACION.....	12
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
ANEXOS.....	23

RESUMEN.

INTRODUCCION

La citogenética humana inicia como tal en 1956 cuando se describe el número exacto de cromosomas de la especie, siendo modificada de 48 a 46 cromosomas (Tijo y Levan). Se logró determinar en 1959 el síndrome de Down ¹. Hasteen en 1882 detecta 1.9% de alteraciones cromosómicas en recién nacidos ², así como Jacobs estudió en 1992 a 14,677 recién nacidos detectando que el 0.7% presentaba alteraciones estructurales con estudios convencionales ³.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, en recién nacidos vivos o muertos con alteración numérica en citogenético en recién nacidos del INPer que cumplieron con los criterios de inclusión de mayo de 2005 a mayo de 2007. Se registraron los hallazgos clínicos de los pacientes con aneuploidías.

RESULTADOS

De trisomía 21 fueron 38 casos, se realizó diagnóstico prenatal en solo el 10.5%. De las 10 características fenotípicas que se buscaron, 9 de ellas se observaron en el 50% de los pacientes. En trisomía 18, se presentaron 9 casos, el 33% fueron óbitos, otro 33% egresaron. 2 casos de trisomía 13, ambos óbitos, con diagnóstico prenatal, por amniocentesis, en el primer caso con alteraciones craneofaciales y en el 2do alteraciones craneofaciales y de extremidades. Un caso con cariotipo 45X, con diagnóstico prenatal por amniocentesis.

CONCLUSION

El estudio citogenético determina el diagnóstico definitivo en los pacientes con sospecha clínica de alteración cromosómica numérica. El conocimiento de las principales características clínicas en pacientes con aneuploidía permite realizar un diagnóstico clínico certero y oportuno.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

La citogenética humana inicia como tal en 1956 cuando se describe el número exacto de cromosomas de la especie, siendo modificada de 48 a 46 cromosomas (Tijo y Levan). Para ello se utilizaron nuevas técnicas que posteriormente Ford y Hamerton ratificaron. Fue entonces cuando se comenzó a aplicar en niños con diferentes patologías, y se logró determinar en 1959 el síndrome de Down ¹. Hasteen en 1882 detecta 1.9% de alteraciones cromosómicas en recién nacidos ², así como Jacobs estudió en 1992 a 14,677 recién nacidos detectando que el 0.7% presentaba alteraciones estructurales con estudios convencionales ³. Es en 1960 en que Edwards y Patau definen la trisomía 13 y 18 siendo estas las más frecuentes después de la trisomía 21 ^{14,15}.

Desafortunadamente existen pocos estudios sistematizados de anomalías cromosómicas en grandes cohortes con defectos congénitos específicos. En muchas ocasiones la información se obtiene por un análisis prenatal o por hallazgos ultrasonográficos prenatales. En el Instituto Nacional de Perinatología, institución de 3er nivel de atención, el flujo de pacientes con embarazo de alto riesgo por hallazgos prenatales de posible aneuploidía fetal es mayor que en otras instituciones de salud y que muchas veces son canalizadas al INPer para su manejo. Es necesario establecer una guía clínica acerca de los criterios diagnósticos de las aneuploidías en el INPer para un adecuado manejo, identificación de estos pacientes y la realización de estudios específicos según el caso.

Síndrome de Down (trisomía 21): su descripción clínica fue completada en 1886 por John Langdon Haydon Down y la confirmación citogenética de su base cromosómica fue realizada por Jerome Lejeune en 1959. Tiene una incidencia de 1/700 recién nacidos vivos a los 20 años, que se eleva a 1/25 a la edad de 45 años. Es causada por la trisomía del cromosoma 21, específicamente en la región 21q22 ⁴. En el 95% de los casos la trisomía es debida a una no disyunción en meiosis materna. El determinante más importante de la no disyunción es la edad materna. El error meiótico ocurre en 85-90% en la madre y 5-10% en el padre. El 95% de los casos ocurren en la meiosis tipo I y el resto en la meiosis II. La mortalidad está asociada a cardiopatía congénita, síndrome de muerte súbita, neumonía, infecciones y leucemia ⁵. El neonato con síndrome de Down tiene las siguientes características:

Generales: hipotonía e hiperextensibilidad de las articulaciones.

Sistema nervioso: presentan retardo mental.

Craneofacial: el cráneo con moderada microcefalia y braquicefalia, el occipucio es plano. Las fontanelas tienden a ser amplias, y el cierre es tardío. La cara es redonda, con elevación de la fisura palpebral, con epicanto. Hipoplasia o aplasia de los senos frontales, paladar duro corto, nariz pequeña, puente nasal plano. La cavidad oral pequeña y la hipotonía

contribuyen a la protrusión lingual, además se observan labios gruesos con prognatismo.

Ojos: Presentan manchas en el iris (manchas de Brushfield) con hipoplasia periférica del iris. Catarata congénita, errores de refracción y miopía (70%). Nistagmus (35%), estrabismo (45%) y cataratas adquiridas en el adulto (30-60%).

Oídos: Los pabellones auriculares son pequeños, de implantación baja, el hélix angulado y plegado. Lóbulo de la oreja pequeño o ausente. Pérdida auditiva (66%) de tipo conductivo, neurosensorial o mixto.

Dentición: irregular, con hipoplasia. Enfermedad periodontal.

Cuello: Piel redundante en la nuca. Es corto.

Manos: falanges y metacarpos relativamente cortos. El quinto dedo: hipoplasia de la falange media del quinto dedo (60%) ó triangular, con clinodactilia (50%), pliegue en una (40%) o ambas manos. Pliegue transversal (45%).

Pies: surco ancho entre en 1º y 2do dedos, pliegue plantar entre el 1º y 2do dedos, con diástasis.

Cardiaco: el 40 al 50% de los pacientes presentan cardiopatía congénita, la más común es comunicación ventricular perimembranosa, seguido de persistencia del conducto arterioso y comunicación interauricular, ostium primum, tetralogía de Fallot y arteria subclavia aberrante, en orden decreciente de frecuencia.

Piel: piel marmorata especialmente en extremidades (43%), seca e hiperquetarócica con el tiempo (75%).

Cabello: fino, suave y disperso.

Genitales: pene relativamente pequeño y volumen testicular disminuido. La deficiencia gonadal primaria es común.

Presentan hipotiroidismo congénito en el 20 y 40% ^{5,6,7}.

Anormalidades poco frecuentes: crisis convulsivas (menos 9%), keratoconus (6%), catarata congénita (3%), dos centros de osificación en el manubrio del esternón, estenosis de tráquea, malformaciones de tracto gastrointestinal (12%), incluyendo fístula traqueoesofágica, atresia duodenal, onfalocele, estenosis pilórica, páncreas anular, enfermedad de Hirschsprung y ano imperforado ^{7,8}. Fusión incompleta de vértebras en columna vertebral baja, inestabilidad atlantoaxial (12%), hipermovilidad occipitoatlantal posterior (8.5%). Anormalidades de cadera en 8%, incluyendo displasia, dislocación y necrosis avascular. Sindactilia del 2o y 3er dedos de pies ⁹. La incidencia de leucemia es 20 veces mayor que en la población general; la leucemia linfocítica aguda ocurre en 1.7-2.1% de los pacientes. Su función inmunológica se encuentra disminuida, debido a anomalías en: inmunoglobulinas, anticuerpos, respuesta quimiotáctica y fagocítica, de células T, B y natural killer y en la producción de citocinas; aunque estos hallazgos no son consistentes, y su contribución al defecto de función inmunológica aun no es clara, sin embargo presentan un incremento de la morbi-mortalidad, por enfermedades infecciosas ¹⁰.

Los criterios clínicos para diagnóstico Síndrome de Down al nacimiento fueron descritos por Hall, quien encontró al menos cuatro de estas anomalías en los neonatos con síndrome de Down y 6 o más en el

89%: reflejo de Moro ausente o parcialmente ausente (85%), hipotonía (80%), hipermovilidad articular (80%), perfil facial plano (90%), exceso de piel en la parte posterior de cuello (80%), fisura palpebral oblicua (80%), pabellones auriculares redondos y pequeños (60%), displasia de pelvis (70%), displasia de falange media del 5to dedo (60%), presencia de surco de flexión palmar (45%)¹¹. La mayor causa de mortalidad son los defectos congénitos cardíacos. La mortalidad por enfermedad respiratoria, principalmente neumonía es más alta que en la población general. La leucemia se ha encontrado como causa frecuente de muerte^{12,13}.

Síndrome de Edwards (trisomía 18): Fue descrito por primera vez en 1960 por Edwards y Smith^{14,15}. Es la segunda trisomía autosómica más común después de la trisomía 21. Causada por una trisomía de toda ó gran parte del cromosoma 18. El 95-96% de casos corresponden a trisomía completa producto de no-disyunción, siendo el cromosoma 18 extra el responsable del fenotipo. Son pocos los casos de mosaicismo y translocaciones¹⁶. Esta alteración es caracterizada por retardo severo psicomotor y en el crecimiento, microcefalia, microftalmia, malformaciones de pabellones auriculares, micrognatia o retrognatia, microstomia y otras malformaciones congénitas. Las anomalías encontradas en más del 50% de los neonatos con síndrome de Edwards son:

General: Retraso de crecimiento pre y postnatal, nacimiento postérmino, una tercera parte prematuro, polihidramnios, llanto débil, panículo adiposo y masa muscular escasa al nacer.

Sistema nervioso: Retraso psicomotor, retraso mental en el 100%, hipertonidad, respuesta al sonido disminuida.

Craneofacial: Microcefalia, occipucio prominente, con diámetro bifrontal estrecho, fisuras palpebrales cortas, hipertelorismo, orejas displásicas de implantación baja, micrognatia, paladar ojival.

Tórax: esternón corto, el número de centro de osificación disminuidos, mamas hipoplásicas.

Cardíaco: cardiopatía congénita se presente en más del 90% de casos, de ellos los más comunes son defectos comunicación interventricular con afectación valvular múltiple, defecto septal auricular pero pueden presentar conducto arterioso persistente.

Abdomen: hernia umbilical y/ó inguinal. Diástasis de rectos. Arteria umbilical única.

Manos y pies: posición de las manos característica con tendencia a puños cerrados, con dificultad para abrirlos, y con el segundo dedo montado sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto, uñas de manos y pies hipoplásicas, ausencia del pliegue distal del 5to dedo, hipoplasia de uñas, especialmente del 5to dedo de manos y en los dedos de pies. Hipoplasia o aplasia radial, sindactilia 2º-3º dedos del pie, camptodactilia, artrogriposis.

Pelvis: pelvis pequeña, limitación a la abducción (>45º) de las caderas.

Genitales: criptorquidia.

Piel: redundante. Hirsutismo en frente y dorso. Cutis marmorata.

Anomalías menos frecuentes: 10-50%:

Sistema nervioso: cursan con hipotonía, seguida de hipertonía, además apnea, y crisis convulsivas.

Craneofacial: fontanelas amplias, hipoplasia de órbitas, opacidad corneal, epicanto, ptosis palpebral, labio hendido, paladar hendido o ambos.

Tórax: relativamente amplio, espacio intermamario aumentado. Hipoplasia pulmonar o anomalías en la segmentación pulmonar hasta ausencia de pulmón derecho. Diafragma: hipoplasia del músculo, con o sin eventración.

Abdomen: divertículo de Meckel, tejido pancreático o esplénico heterotópico. Onfalocele. Rotación incompleta de colon.

Cardíaco: válvulas pulmonar o aórtica bicúspide, estenosis pulmonar, coartación de aorta.

Renal: riñón ectópico o en herradura, doble uretero, hidronefrosis, riñón poliquistico.

Manos y pies: desviación radial o cubital de la mano, hipoplasia o ausencia del dedo pulgar, pliegue transversal, pie equinovaro, pie en mecedora, sindactilia de 2do y 3er dedos del pie.

Genitales: femeninos con hipoplasia de labios mayores con clítoris prominente, malformaciones uterinas.

Ano: atresia anal ^{16,17}.

El 50% de los pacientes fallecen durante la primera semana y el 50% en los siguientes 12 meses de vida. La media del tiempo de supervivencia es de 14.6 días. Solo el 5 a 10% sobrevive a 5 años, con retraso mental severo. La trisomía 18 se debe a un error de no disyunción meiótica. El riesgo de recurrencia estimado es del 0.55 al 1%. En los casos de trisomía por traslocación, los padres deben ser remitidos a un Servicio de Genética para estudio citogenético ^{14,15}.

Síndrome de Patau (trisomía 13): Síndrome congénito polimalformativo grave, causado por la existencia de tres copias del cromosoma 13. Es el menos común y el más severo de las trisomías viables, con una supervivencia que raramente supera el año de vida, presentando en todos los casos deficiencia mental severa. Se asocia a edad materna avanzada. La mayoría de los casos de trisomía 13 se deben a una no-disyunción cromosómica durante la meiosis, la mayoría de las veces en la I, principalmente en el gameto materno en el 90% de los casos, y es debido a una copia extra del cromosoma 13. Aproximadamente el 20% de casos se deben a traslocaciones. Los mosaicos representan otro 5% de los casos de trisomía 13. Los pacientes presentan un conjunto de malformaciones características que permiten la sospecha clínica en el momento del nacimiento. Los hallazgos clínicos más frecuentes son:

General: En el 100% retraso psicomotor/mental profundo.

Sistema Nervioso Central: anomalías de las estructuras de la línea media, incluyendo holoprosencefalia, un tipo de defecto con varios grados de desarrollo incompleto de cerebro frontal y de nervios ópticos y olfatorio. Crisis convulsivas, frecuentemente con electroencefalograma con hipsarritmia. Retardo mental severo.

Craneofacial: microcefalia moderada, el 100% de los pacientes la frente inclinada hacia atrás, sordera, pabellones auriculares malformados, hélices anormales, implantación baja de los pabellones auriculares. Microftalmia o

anofthalmia, coloboma del iris, displasia de retina, Labio severamente hendido (60-80%) con o sin fisura palatina.

Cuello: cuello corto con piel redundante en nuca, debido a edema o higroma quístico antenatal

Cardiaco: Las malformaciones cardiacas, ocurren en el 80% especialmente comunicación interventricular, además persistencia de conducto arterioso, comunicación interauricular y dextroposición, en orden decreciente de frecuencia.

Abdomen: Pueden presentar hernia umbilical-inguinal. Arteria umbilical única.

Extremidades: pliegue transverso, polidactilia, dedos en flexión y superpuestos, uñas hiperconvexas, calcáneo prominente, surco de los 4 dedos en palma, polidactilia de manos y algunas veces de pies, camptodactilia.

Genitales: criptorquidia, escroto anormal en varones. Mujeres: útero bicorne.

Piel: Hemangiomas capilares en la frente, aplasia de piel localizada en región occipital.

Las anomalías encontradas en menos del 50%:

Sistema nervioso central: hipertonía, hipotonía, agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalia, fusión de los ganglios basales, hipoplasia cerebelar y mielomeningocele.

Craneofacial: presentan hipotelorismo, hipertelorismo, ciclopia, anofthalmia. Ausencia de filtrum, paladar angosto, lengua hendida, micrognatia.

Tórax: situs inversus de pulmones, calcificación de las arteriolas pulmonares, quistes en el timo, defectos de diafragma.

Cardiaco: retorno venoso pulmonar anómalo, estenosis de la pulmonar, hipoplasia aórtica, válvula aórtica bicúspide.

Abdomen: onfalocele, tejido pancreático o esplénico heterotropico, rotación incompleta de colon, divertículo de Meckel.

Renal: malformaciones renales como riñón poliúístico (31%), hidronefrosis, riñón en herradura, duplicación de uréteres.

Extremidades: dedo pulgar en retroflexión, sindactilia, hipoplasia radial, surco interdigital entre 1ro y 2do dedos de los pies, hipoplasia de uñas de pies, pie equinvaro.

Genitales: masculino: hipospadias, femenino: duplicación o inserción anómala

de las trompas de Falopio, quistes uterinos, hipoplasia de ovarios ^{18,19,20,21}.

El pronóstico vital de los pacientes con trisomía 13 es grave, falleciendo la mayoría por problemas cardiorrespiratorios, y además la mortalidad es elevada en las correcciones quirúrgicas y ortopédicas. La supervivencia de los casos con translocación parece ser superior a la de la trisomía regular. La media de supervivencia es de 7 días. El 91% muere el primer año de vida. En todos los casos el retraso psicomotor es grave, impidiendo la adquisición de las funciones básicas del desarrollo como sedestación, deambulación, lenguaje. El cociente intelectual medio de los pacientes con trisomía 13 es muy bajo, y tiende a disminuir con la edad. El riesgo de recurrencia se basa en el estudio de citogenética y en la edad materna; se

ha encontrado que es bajo y se sitúa por debajo del 1% en los casos de trisomía 13 regular ²².

Síndrome de Turner (45,X): se describió desde 1922 una asociación entre estatura baja y defectos en el desarrollo de los ovarios. En 1938 Turner describió las características de este síndrome. La mayoría de los fetos 45,X muere en etapas tempranas de la concepción ²³.

Se estima que aproximadamente 1 de 2500 recién nacidos con fenotipo femenino está afectado. En el 80% de los casos el cromosoma sexual ausente es de origen paterno. No hay una relación con la edad materna. El cariotipo en el 50% de los casos es 45,X y el resto de los pacientes pueden presentar un mosaicismo o una alteración estructural de los cromosomas sexuales ²⁴.

Las características mas frecuentes son: Crecimiento: talla baja, frecuentemente evidente al nacimiento, tendencia a la obesidad. Desempeño: el IQ en promedio es de 90, el desarrollo generalmente es normal, presenta coordinación pobre.

Sistema nervioso central: disminución de agudeza auditiva en más del 50%. Craneofacial: pabellones auriculares anómalos, mas del 80% con rotación posterior. Maxilar y paladar angostos, mandíbula relativamente pequeña en 70-80%. Epicanto: 40%.

Cuello: la línea del cabello posterior es baja, cuello corto (80%).

Tórax: ancho, con teletelia, manos hipoplásicas (más del 80%). Frecuentemente pectus excavatum.

Cardiaco: presentan válvula aórtica bicúspide en el 30% y coartación de aorta en 10%.

Gónadas: disgenesia de ovarios con hipoplasia hasta ausencia de elementos germinales (más de 90%)

Vasos linfáticos: linfedema congénito con edema residual sobre el dorso de los dedos de las manos y pies (más del 80%).

Renal. Riñón en herradura es lo más común; pelvis renal doble o hendida, y alteraciones menores en 60%.

Piel: nevos pigmentados excesivos: en 50%, piel redundante, especialmente alrededor del cuello.

Extremidades: cubitus valgus en 70%. Anormalidades de rodillas como: exostosis tibial medial, 60%. Cuarto metacarpo y metatarso corto: 50%. Displasia de huesos con patrón trabecular tosco, más evidente en metafisis de huesos largos: 50%. Uñas angostas, hiperconvexas y hundidas en el 70%.

Anormalidades menos frecuentes:

En el 16% se observa ptosis palpebral, estrabismo, escleras azules, catarata. Retardo mental, cuarto ventrículo amplio. Angulación anormal del radio al carpo, escoliosis, espina bífida, fusión de vértebras, anormalidades de silla turca. Hipotiroidismo primario del 10 a 30%. Diabetes mellitas ^{25, 26, 27, 28}.

Del nacimiento a los 3 años el crecimiento es normal, entre los 3 y 12 años hay un decremento en la velocidad de crecimiento, con una estatura media de 1.43 cm, sin tratamiento. La incidencia de mortalidad por cardiopatía congénita es desconocida, pero por el riesgo incrementado de la disección

de aorta se debe realizar ecocardiograma cada 5 años. Su morbilidad es alta por diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral ²⁹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones cromosómicas se reconocen como una importante causa de discapacidad y múltiples defectos congénitos que generan un gran conflicto en la atención de los recién nacidos. La identificación de alteraciones congénitas estructurales en el recién nacido son clínicamente orientadoras para indicar un estudio citogenético que permita reconocer una aneuploidía y oriente hacia el manejo y pronóstico del recién nacido, además de permitir proporcionar un asesoramiento real a los padres sobre el acontecimiento. Con el conocimiento de las secuencias del genoma humano es posible indicar estudios cromosómicos de alta definición aplicando técnicas moleculares que nos permitan un diagnóstico más específico.

El estudio incluye la detección y abordaje clínico de todo recién nacido que presente defectos congénitos mayores o estigmas fenotípicos que orienten a una cromosomopatía, a los cuáles después de registrar las características clínicas se les practica estudio citogenético en linfocitos de diferentes tejidos, con la técnica convencional primaria de bandas GTG (Giemsa-Tripsina-Giemsa).

Existen diferentes referencias sobre la incidencia y prevalencia de cromosomopatías de tipo numérico en recién nacidos, siendo el Instituto Nacional de Perinatología un Centro de referencia de embarazos de alto riesgo, con énfasis en edad materna avanzada, o ultrasonidos con alteraciones morfológicas, que orientan al diagnóstico de cromosomopatías. Es necesario conocer nuestra incidencia a la vez que aprender cuáles son los hallazgos clínicos más frecuentes y evidentes de estas aneuploidías para la identificación clínica rápida y expedita de recién nacidos con posibilidades de presentar una cromosomopatía.

JUSTIFICACION

En el Instituto Nacional de Perinatología, centro de referencia de embarazos de alto riesgo, con alrededor de 5000 nacimientos en promedio al año, se debe conocer, diagnosticar y clasificar cuáles son los defectos congénitos específicos para cada cromosomopatía con el fin de conocer la incidencia hospitalaria que oriente al mejor diagnóstico, manejo, pronóstico y orientación para médicos y familiares sobre el acontecimiento.

OBJETIVOS

Nuestro objetivo fue determinar la incidencia de recién nacidos con alteración cromosómica numérica (aneuploidías) en el INPer en un periodo de 2 años, conocer las características clínicas principales, evolución y pronóstico. Además enfatizar la importancia del estudio citogenético al paciente afectado y/o sus familiares de 1er grado para poder dar un asesoramiento genético y riesgo de recurrencia.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, en recién nacidos vivos o muertos con alteración numérica detectada por análisis citogenético en sangre periférica, líquido amniótico cordón umbilical, líquidos corporales o piel, durante un periodo de 2 años. Se recabó el resultado del estudio citogenético en linfocitos de sangre venosa periférica, líquido amniótico o sangre fetal con la técnica convencional de bandas GTG de recién nacidos del INPer que cumplieron con los criterios de inclusión de mayo de 2005 a mayo de 2007. Se registraron los hallazgos clínicos de los pacientes con aneuploidías.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION

Recién nacido vivo o muerto con alteración numérica detectada por análisis citogenético en sangre periférica, líquido amniótico cordón umbilical, BVC, líquidos corporales o piel. De mayo 2005 a mayo 2007.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Recién nacidos vivos o muertos con defectos estructurales congénitos y estudio citogenético normal o con alteración cromosómica que no sea aneuploidía.

Recién nacido con hallazgos clínicos sugestivos de aneuploidía y sin crecimiento del cultivo para estudio citogenético.

VARIABLES EN ESTUDIO

TRISOMIA 21

Edad materna	Tórax
Perímetro cefálico	Abdomen
Apgar	Dorso
Clasificación	Ano
Cráneo	Sobreposición de dedos
Proporción cráneo-cara	Manos
Frontal	Camptodactilia
Fontanelas	Pliegues aberrantes
Puente nasal	Pies
Naríz	Primer ortejo
Filtrum	Hipoplasia ungueal
Columnela	talones
Cuello	sindactilia

TRISOMIA 18

Cráneo	Sobreposición de dedos
Desproporción cráneo-cara	Manos empuñadas
Fontanelas amplias	Camptodactilia
Frontal estrecho	Pliegues aberrantes
Puente nasal	pies
Fisuras palpebrales	Primer ortejo
Pabellones auriculares	Hipoplasia del pulgar
Nariz pequeña	Uñas hipoplásicas
Filtrum corto	Talones prominentes
Columnela corta	Sindactilia
Cuello corto	

Se realizó descripción de las características clínicas de Trisomía 13 y síndrome de Turner.

RECOLECCION DE DATOS

Mediante la revisión de las libretas de resultados del departamento de citogenética del departamento de Genética se identificaran los casos con diagnóstico de aneuploidía y se llenara el formatos de acuerdo a los datos del expediente de la mama y del recién nacido.

PLAN DE ANALISIS

Se realiza estadística descriptiva, y se obtuvieron porcentajes para las variables nominales.

RESULTADOS

Durante un periodo de 2 años, se registró el nacimiento de 50 casos con aneuploidía, los cuáles corresponden a Trisomía 21, 18, 13 y 45X.

TRISOMIA 21

De la trisomía 21 fueron 38 casos, 20 hombres y 18 mujeres. La edad materna mínima de 16 años y máxima de 43, con promedio de 32.6. En el ultrasonido prenatal, en el 8% se observó varias patologías como retardo en el crecimiento intrauterino, atresia de intestino, hidrops y dilatación de pelvículas renales. Se realizó diagnóstico prenatal en solo el 10.5%. Las semanas de edad gestacional promedio fueron de 36.4. En la mayoría el apgar fue normal, y solo en el 16% fue bajo. De las 10 características fenotípicas que se buscaron, 9 de ellas se observaron en el 50% de los pacientes (ver tabla 1). En el 5.4% se encontró ventrículos amplios y en el 58% no se realizó ultrasonido transfontanelar. El 2.6% presentó ectasia pielocalicial. La cardiopatía más frecuente fue la persistencia del conducto arterioso con 34%, el 5% comunicación interventricular y 2.6% canal aurículo-ventricular completo. En el 29% se diagnosticó hipotiroidismo. El 5.3% fueron óbitos y 1% falleció, no aceptando el estudio de necropsia. El 2% tuvo atresia en tubo digestivo: dos casos de atresia esofágica, dos de atresia intestinal y uno de ano imperforado.

TRISOMIA 18

En trisomía 18, se presentaron 9 casos, de los cuáles 5 fueron mujeres y 4 hombres. El diagnóstico prenatal se realizó en 33.3%. La edad materna se encontró en un rango de 21 a 44, con promedio de 35 años. La edad gestacional promedio fue de 33.6 y el 55% clasificados como recién nacidos pretérmino hipotróficos. Se registraron las 10 características clínicas más frecuentes, y en más del 50% encontramos fontanelas amplias, camptodactilia, manos empuñadas, pliegues aberrantes, cráneo irregular, cuello corto, puente nasal plano y pie equinovaro. Se encontró por ultrasonido en 11% megacisterna magna con hipoplasia cerebelar y en otro 11% quiste de plexo coroideo. El ultrasonido renal no reportó anomalías. El ecocardiograma mostró un caso de CIV con conexión anómala de venas pulmonares, insuficiencia mitral e hipertensión pulmonar, otro con persistencia de conducto arterioso y persistencia de cava superior izquierda, uno con CIV y PCA y finalmente un caso con CIV. El 33% fueron óbitos, otro 33% egresaron, con seguimiento.

TRISOMIA 13

Se encontraron 2 casos de trisomía 13, ambos óbitos, con cariotipo 47 XX+13, con diagnóstico prenatal, por amniocentesis, realizada por

haberse hallado marcadores para cromosomopatía en el ultrasonido. Presentando en el primer caso alteraciones cráneo-faciales con: prosbocias, cicloopia, ausencia de puente nasal, boca sin formación de labios y retrognatia. En el segundo caso, se encontró cráneo pequeño, frente estrecha, hipotelorismo con blefarofimosis, puente nasal plano, ausencia de columela, labio y paladar hendido central, ausencia de paladar duro, y con alteraciones en las extremidades: con polidactilia postaxial en mano y pie izquierdos, mano derecha con braquidactilia y pliegue único transversal. La edad materna fue de 18 y 19 años respectivamente.

SINDROME DE TURNER

Se encontró un caso con cariotipo 45X, con diagnóstico prenatal por amniocentesis, realizada por reportar por ultrasonido un higroma quístico. Al nacimiento se observó cráneo con fontanela anterior amplia, frontal estrecho con abundante pelo, narinas anchas y antevertidas, pabellones auriculares de baja implantación con rotación posterior. En cuello piel redundante en región posterior. Tórax ancho con teletelia y soplo. Uñas de manos y pies hipoplásicos. Ecocardiograma con reducción del calibre de la aorta yuxtaductal y persistencia de vena cava. La paciente fue dada de alta y se encuentra en seguimiento de consulta externa.

DISCUSION

La frecuencia de las aneuploidías se ha descrito en la bibliografía que va de un 0.7% a 1.9% en recién nacidos 2,3, y nosotros encontramos una frecuencia de 0.43% en recién nacidos, en un seguimiento durante un periodo de 2 años, en el Instituto Nacional de Perinatología, el cuál es un Centro de referencia de embarazos de alto riesgo, con énfasis en edad materna avanzada o ultrasonidos con alteraciones morfológicas.

Hall (1966) estableció 10 criterios clínicos en el neonato con síndrome de Down, estos criterios son: 1).- reflejo de Moro ausente o parcialmente ausente, 2).- hipotonía, 3).- hipermovilidad articular, 4).- perfil facial plano, 5).- exceso de piel en la parte posterior de cuello, 6).- fisura palpebral oblicua, 7).- pabellones auriculares redondos y pequeños, 8).- displasia de pelvis, 9).- displasia de falange media del 5to dedo y 10).- presencia de surco de flexión palmar 11. La presencia de 4 de estas anomalías, se encontraron en todos los pacientes revisados y en 89% de ellos se observa 6 o más anomalías. Tabla 3.

Se han descrito por varios autores las características para síndrome de Down 5,6,7, y además los criterios clínicos para diagnóstico por Hall 11, y en el estudio que nos ocupa se encontraron en más del 50% las mismas características referidas en la bibliografía. Sin embargo algunas difieren de lo establecido como criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome de Down, informados por Hall, encontrándose en este estudio porcentajes más bajos para displasia de pelvis y pabellones auriculares hipoplásicos, probablemente estos resultados se ven afectados por la muestra pequeña de nuestro estudio. En ninguno de nuestros pacientes se hizo referencia sobre el reflejo de moro y ni sobre la movilidad articular. Aunque llama la atención que en el trabajo se encontraron diástasis de 1er orjejo, fontanelas amplias y diástasis de rectos en más del 50% de los casos, alteraciones que no fueron referidas por Hall. En acorde a la literatura se encontró dos picos de frecuencia de casos, a los 35 y 42 años, persistiendo la mayor incidencia de síndrome de Down en edad materna avanzada 4. Es importante mencionar que en un 7.9% no se aceptó la amniocentesis a pesar de tener marcadores ultrasonográficos para cromosomopatía. En relación a las cardiopatías la mayoría de los reportes indican como la más frecuente a la comunicación interventricular 5,6, sin embargo en el estudio la más frecuente fue la persistencia de conducto arterioso. La frecuencia de hipotiroidismo, con un 29%, fue similar a la encontrada en la literatura 5,7. La bibliografía no hace énfasis en los hallazgos por ultrasonido transfontanelar, sin embargo encontramos ventrículos amplios en un 5.4%. La anatomía renal se vio alterada en el 2.6%, cifra baja en relación a la reportada de 15.7% 5, sin embargo este estudio no se realizó en 68.5%, por lo que sería importante realizarlo en todos los pacientes con este diagnóstico.

En trisomía 18 están descritas características que se han dividido como frecuentes y poco frecuentes, sin embargo de las que encontramos en este estudio, solo la mitad corresponden a las descritas ya como frecuentes, que están presentes en más del 50% de los pacientes con este síndrome. La literatura refiere como poco frecuentes a las fontanelas amplias y pie equinovaro ^{16,17}, en contraste con el estudio donde se encontraron en el 78% y 67% respectivamente. Además se encontraron

otras características como cráneo irregular, cuello corto y puente nasal plano que no se describen en la literatura revisada. Se ha descrito una frecuencia de 10-50% de malformaciones renales, sin embargo los ultrasonidos de los pacientes se reportaron normales. La cardiopatía es frecuente hasta en el 90% ^{16,17}, nosotros encontramos una frecuencia similar de cardiopatía congénita encontrando defecto de comunicación interventricular y afección valvular predominantemente. El rango de edad materna fue amplio por lo que no encontramos predominio en algún grupo de edad materna. La mortalidad es alta, 50% fallecen durante la primera semana y 50% en los siguientes 12 meses de vida y se ha descrito que solo 5 a 10% sobreviven a 5 años ^{14,15}, en nuestra muestra 3 lograron sobrevivir y egresaron (33.3%), de los cuáles actualmente solo 2 casos continúan en seguimiento, todos con importante retraso en el crecimiento y desarrollo, un paciente falleció a los 4 meses de edad.

En los dos paciente de trisomía 13 se describen alteraciones en diferentes aparatos y sistemas, también clasificadas como frecuentes y poco frecuentes, sin embargo en el primer paciente únicamente se presentan alteraciones craneofaciales, tanto de las descritas como en menos del 50% como en mayor del 50% de los casos. En el segundo caso se describen alteraciones tanto en cráneo como en extremidades. Se asocia a edad materna avanzada, sin embargo llama la atención que en ambos casos se presentó en madres jóvenes. Se refiere que el 91% mueren al año de edad. En este estudio ambos casos fueron óbitos. Sin embargo únicamente fueron 2 casos, y para poder hacer una mayor descripción de las características del síndrome amerita mayor número de casos.

De síndrome de Turner solo se presentó un caso y las características clínicas que presenta se han descrito que se presenta en el 50 hasta el 80% de los casos, y las que presentó la paciente se encuentran dentro de esa frecuencia. Se refiere presentan coartación de aorta hasta el 10% de los casos, y la paciente presenta reducción del calibre de la aorta. Se encuentra en seguimiento.

El estudio citogenético determina el diagnóstico definitivo en los pacientes con sospecha clínica de alteración cromosómica numérica.

El conocimiento de las principales características clínicas en pacientes con aneuploidía permite realizar un diagnóstico clínico certero y oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Tijo JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956; 42:1-6.
- 2.- Hansteen IL, Varslot K, Steen-Johnsen J, Langard S: Cytogenetic screening of a new-born population. *Clin Genet* 1982; 21(5):309-14.
- 3.- Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J: A citogenético survey of 11.680 newborn infants. *Ann Hum Genetic* 1974; 37:359-376.
- 4.-Down J LH: Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lecture Reports, London Hospital* 1886; 3:259.
- 5.- Penrose LS Smith GF: *Down´s Anomaly*. Boston: Little, Brown, 1996.
- 6.- Pueschel SM: Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7:52.
- 7.- Smith DW, Wilson AC: *The child with Down´s Syndrome*: Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- 8.- American Academy of Pediatrics. Health Supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 442.
- 9.- Davidson RG: Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: A fresh look at the evidence. *Pediatrics* 1988; 81:857.
- 10.- Ugazio AG et al: Immunology of Down syndrome: A review. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7: 204.
- 11.- Hall B: Mongolism in newborn infants. *Clin Pediatr* 1996; 5:4.
- 12.- Baird PA Sadovnick AD: Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr* 1987; 110: 849.
- 13.- Yang et al: Mortality associate with Down´s syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002; 359:1019.
- 14.- Edwards JH et al: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960; 1:787.
- 15.- Smith DW et al: A new autosomal trisomy syndrome. *J Pediatr* 1960; 57: 338.
- 16.- Smith DW: autosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90: 1055.
- 17.- Patau K et al: Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1960; 1:790.

- 18.- Warkany J, Passarge E, Smith LB: Congenital malformations in autosomal trisomy syndrome. *Am J Dis Child* 1966;112: 502.
- 19.- Goldstein H, Nielsen KG: Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18: Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 1988;34:366.
- 20.- Baty BJ, Natural history of trisomy 18 and 13. I. Growth, physical assessment, medical historie, survival and recurrence risk. I. *Am J Med Genet* 1994; 49:175-188.
- 21.- Baty BJ Natural history of trisomy 18 and trisomy 13. II. Psychomotor deveploment. *Am J Med Genet* 1994; 49:189-194.
- 22.- Rasmussen SA et al: Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003; 111;777.
- 23.- Turner HH: A Syndrome of infantilism, congenital Webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566.
- 24.- Hassold J et al: Molecular studies of parenteral origin and mosaicismo in 45X conceptuses. *Hum Genet* 1992; 89: 647.
- 25.- Chang HJ et al; The phenotype 45X / 46XY mosaicismo: An analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 156.
- 26.- Guarneri MP et al: Tuner´s syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (suppl 2): 959.
- 27.- Elsheikh M et al: Turner´s syndrome adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120.
- 28.- Rosenfeld RG et al: Recommendations for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner syndrome. *Endocrinologist* 1994; 4: 352.
- 29.- Gravholt CH et al: Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147.

ANEXOS

TABLA 1

Características más frecuentes de Trisomía 21

Características clínicas	porcentaje
Perfil facial plano	100%
Puente nasal plano	100%
Tono muscular disminuido	76.3%
Fisuras palpebrales oblicuas	73.7%
Diástasis 1er orjejo	73.7%
Fontanelas amplias	73.7%
Clinodactilia de 5to dedo	68.4%
Surco de flexión palmar	68.4%
Cuello: piel redundante	57.9%
Abdomen: diástasis de rectos	44.7%

TABLA 2**Características más frecuentes en Trisomía 18**

Características clínicas	porcentaje
Fontanelas amplias	77.8%
Camptodactilia	67.7%
Manos Empuñadas	67.7%
Pliegues Aberrantes	67.6%
Cráneo irregular	67.7%
Cuello corto	66.7%
Puente nasal plano	66.7%
Pie equinovaro	66.7%
Sobreposición de 2º y 5º dedos	44.4%
Desproporción cráneo-cara	44.4%

TABLA 3**Relación de criterios clínicos de Hall y estudio actual para diagnóstico de Síndrome de Down**

CRITERIOS DE HALL	PORCENTAJE	ESTUDIO ACTUAL	PORCENTAJE
Reflejo de moro ausente	85%	moro	No buscado
Hipotonía	80%	hipotonía	76%
Hipermovilidad articular	80%	Hipermovilidad articular	No buscado
Perfil facial plano	90%	Perfil facial plano	100%
Exceso de piel en parte posterior de cuello	80%	Cuello: piel redundante	58%
Fisura palpebral oblicua	80%	Fisura palpebral oblicua	74%
Pabellones auriculares redondos y pequeños	60%	Pabellones auriculares hipoplásicos	34.2%
Displasia de pelvis	70%	Displasia de pelvis	10.5%
Displasia de falange media de 5to dedo	60%	Displasia de falange media de 5to dedo	68.4%
Presencia de surco de flexión palmar	45%	Surco de flexión palmar	68.4%