

Trisomía 18

DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI,* DRA. THELMA RIZO PICA,** DRA. BEATRIZ DE LEÓN BOJORGE**

RESUMEN CLÍNICO

Dra. Bertha Soria Garibay (*Pediatría Médica*)

Niño de 24 horas de vida; madre de 26 años y padre de 21 años, sanos. Proviene de la primera gestación, con buen control prenatal y cuatro estudios de ultrasonido con resultados normales. Amenaza de aborto en el tercer mes tratada con reposo, amenaza de parto pretérmino al séptimo mes tratada hospitalariamente con indometacina y reposo absoluto por dos semanas. Nació a las 41 semanas de gestación por cesárea por falta de progresión de trabajo de parto. Peso de 2,185 g, talla de 43 cm, PC de 34 cm, Apgar de 6-8, evaluación de Capurro, 36 semanas.

Padecimiento actual: Lo inicia al nacer con cianosis generalizada y ausencia de esfuerzo respiratorio eficaz; recibió presión positiva con bolsa y máscara y recuperó la capacidad de esfuerzo respiratorio, pero persistió la cianosis. Se administró oxígeno a libre flujo. Se apreció un síndrome dismorfológico y se auscultó un soplo sistólico precordial grado III/VI, por lo que se trasladó al INP.

Examen físico al ingreso: FC 154x', FR 70x', temperatura: 38°C., TAM 52 mmHg., peso 2,100 g. Hipotrófico, hipotónico, hiporreactivo, varias dismorfías, aleteo nasal, tiro intercostal y retracción xifoidea. Precordio: soplo sistólico II/VI con segundo ruido único e intenso, pulsos periféricos de buena intensidad. Saturación de 75%, por lo que se intuba por vía orotraqueal y se eleva la saturación a 95%. Presenta crisis convulsivas y se administra fenobarbital a 15 mg/kg.

* Pediatra Neonatólogo. Coordinador de la sesión.

** Departamento de Patología.
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Carlos López Candiani. Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530, México, DF. E-mail: carlocc@netservice.com.mx

Recibido: julio, 2001. Aceptado: agosto, 2001.

Laboratorio: Hb 12.9g; Hto 38%; leucocitos 7,100; segmentados 51%; linfocitos 37%; monocitos 9%; plaquetas 159,000; Na sérico 136 mEq/L; K sérico 3.7 mEq/L; glucosa sérica 220 mg/dL; creatinina sérica 0.53 mg/dL; ácido láctico 22; amonio 149 mg/dL. Gasometría: pH 7.38; paCO₂ 38.9; PaO₂ 50; HCO₃ 22.8; LCR: Xantocrómico, sin película; glucosa 128 mg/dL; proteínas 192 mg/dL; eritrocitos +.

Tratamiento: Ayuno, solución glucosada a 70 ml/kg, ampicilina a 50 mg/kg cada 12 horas, amikacina a 7.5 mg/kg cada 12 horas, fenobarbital 3 mg/kg/día. Ventilador: FiO₂ 90%, presiones 20/4 cm H₂O, frecuencia 10x'.

Genética: Caput parietooccipital derecho, suturas imbricadas, hélix hipoplásico, pabellones con rotación posterior, manos empuñadas con sobreposición del cuarto y segundo dedos sobre el tercero, pliegues aberrantes, extremidades inferiores con sindactilia cutánea entre segundo, tercero y cuarto dedos, con uñas hipoplásicas. Pie equino varo no reductible. Se realizará estudio citogenético.

Cardiología: Datos compatibles con cardiopatía congénita acianógena, probable conducto arterial persistente. No hay datos de insuficiencia cardiaca. Se realizará ecocardiograma.

Evolución días 2 a 4: Acentuada distensión abdominal; se aplica sonda orogástrica. Se cambia ampicilina por clindamicina. Se inicia nutrición enteral. Laboratorio: Hb 13.2; leucocitos 5000, segmentados 65%; linfocitos 21%; bandas 10%; plaquetas 124,000. Na, K, Cl y glucosa normales. Colesterol 45; deshidrogenasa láctica 468; fosfatasa alcalina 144; AST 19; ALT 64; GGT 578; triglicéridos 19.

Tamiz metabólico: Melituria +, alfacetoácidos negativos, tirosiluria negativa, cromatografía de aminoácidos en suero y orina normales.

Ultrasonido transfontanelar: Datos de encefalopatía hipoxico-isquémica en región frontal. No hay áreas de hemorragia. Pequeño quiste del atrio ventricular.

Ecocardiograma: Comunicación interventricular perimembranosa de 7 mm, persistencia del conducto arterial de 5x4x6 mm. Hipertensión arterial pulmonar severa, hipertrofia ventricular derecha y dilatación de arteria pulmonar.

Electroencefalograma: Alteración córtico-subcortical generalizada paroxística debido a un proceso irritativo frontal de focos independientes.

Evolución días 5 a 7: Acúmulo de secreciones y broncoespasmo. Datos de insuficiencia cardiaca. Crisis convulsivas de difícil control. Se incrementa la frecuencia al ventilador (23x'). Se agrega al tratamiento ambroxol, salbutamol, digoxina, difenilhidantoína y ácido valproico. Sedación y relajación. Laboratorio: Biometría hemática normal, bilirrubina indirecta 6.35 mg/dL, directa 8.73 mg/dL, Na sérico 127 mEq/L, tiempo de protrombina 84%, tiempo de tromboplastina parcial 29", fibrinógeno 215, monómeros de fibrina negativos, dímeros 8.65.

Neurología: Etiología de crisis convulsivas multifactorial: evento hipoxico-isquémico al nacimiento, descontrol metabólico, a descartar disgenesia cerebral secundaria a cromosomopatía. Mantener terapia antiepiléptica.

Oftalmología: Atrofia óptica bilateral.

US abdominal: Morfología renal normal. Hígado aumentado de tamaño, parénquima homogéneo; no se observan vías biliares; fibrosis del ligamento falciforme.

Evolución días 8 a 14: Febril, ictericia generalizada, no se han logrado disminuir los parámetros al ventilador. Se agregan al tratamiento dopamina, furosemi-de, aminofilina, calcio, sulfato de magnesio y vitamina K. Se realiza cierre quirúrgico del conducto arterioso.

Gammagrama hepatobiliar: Hígado con morfología normal, hipofunción hepatocelular, ausencia de eliminación hacia vías biliares extrahepáticas.

US abdominal: No se observa permeabilidad de conductos biliares.

US transfontanelar: Probable malformación de Arnold Chiari. Cefalohematoma parietal derecho.

Evolución días 15 a 20: Bradicardias que no causan bajo gasto cardiaco. Se intentó alimentar por sonda transpilórica y se observó leche en la cánula traqueal; se sospecha fístula traqueoesofágica.

Genética. Se corrobora trisomía 18.

Día 21: Ventilatoria y hemodinámicamente inestable. Retención de CO₂ (70 mmHg). Se incrementan los parámetros del ventilador. Fallece.

Cultivos de sangre, orina y catéter negativos.

COMENTARIOS

Dra. Lizbeth Blancas Galicia (Pediatria Médica)

Niño de 1 día en quien se pueden establecer los siguientes diagnósticos:

1. Trisomía 18 por genotipo y fenotipo: pabellones auriculares con hélix hipoplásico y rotación posterior, manos empuñadas, sobreposición de 2° y 4° dedos sobre el tercero, pliegues aberrantes, sindactilia cutánea en extremidades inferiores, uñas hipoplásicas y pie equino varo.

2. Cardiopatía congénita manifestada por cianosis, soplo y evidenciada en estudios de imagen: persistencia del conducto arterial y comunicación interventricular. Estos defectos ocurren en el 90% de pacientes con trisomía 18; cursó además con insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial pulmonar por lo que se consideró necesario el cierre quirúrgico del conducto.

3. Crisis convulsivas de origen multifactorial: a) encefalopatía hipóxica-isquémica manifestada por la hipotonía e hiporreactividad y apoyada en el ultrasonido cerebral; b) hiponatremia y c) posibles malformaciones del sistema nervioso central. Estas se describen en pacientes con trisomía 18: hipoplasia cerebelar, ausencia de lóbulo occipital y ausencia de cuerpo calloso.

4. Sospecha de enterocolitis necrosante por la distensión abdominal; no hay neumatosi por lo que sólo queda como sospecha.

5. Síndrome colestásico manifestado por ictericia y bilirrubina directa de 8.7 mg/dL con total de 15. La atresia de vías biliares (AVB) se ha descrito en pacientes con trisomía 18 (igual que con trisomía 21), pero con los estudios efectuados no se logra corroborar ni descartar este diagnóstico. Se ignora si hubo causas infecciosas del tipo TORCH. Se descartan causas metabólicas por cromatografía de aminoácidos

en sangre y orina. También se descarta quiste de colédoco por estudios de imagen.

6. Fístula traqueoesofágica que se sospecha por la aspiración de leche hallada en la cánula traqueal al iniciar la vía enteral.

7. Otros diagnósticos: Anemia, hiponatremia, atrofia óptica bilateral, atrofia cerebral y cefalohematoma.

8. Causa de la muerte: Insuficiencia cardiaca congestiva.

Dr. Héctor Osnaya Martínez (Servicio de Cardiología)

Los datos clínicos y estudios mostraron comunicación interventricular, conducto arterial persistente y gran hipertensión arterial pulmonar. Se decidió cerrar quirúrgicamente el conducto arterioso por la repercusión de la hipertensión arterial pulmonar sobre el corazón derecho y porque no había diagnóstico de certeza de trisomía 18. Retrospectivamente sabemos que no fue de utilidad.

Dra. Victoria del Castillo Ruíz (Servicio de Genética)

Es un caso de trisomía 18. Llama la atención que se trata de padres jóvenes y la trisomía 18 ocurre cuando la madre es añosa. Aunque este paciente fue del sexo masculino, la frecuencia de pacientes femeninos en estos casos es de 4:1. Las manifestaciones son muy sugestivas clínicamente y la mayoría están descritas en la historia clínica; por ejemplo, la posición de las manos con uñas hipoplásicas, la imbricación de los dedos 5°, 4° y el índice sobre el 3°, aunque no son patognomónicos. La dolicocefalia y la microretrognatia también pueden apreciarse. Los enfermos pueden ser inicialmente hipotónicos y luego presentar hipertonia, que es la manifestación clásica de esta trisomía.

Dr. Fernando García Jasso (Neurología Pediátrica)

Existen alteraciones neurológicas en la trisomía 18. Hay microcefalia generalizada o focalizada a la región frontal. Existe retraso mental de moderado a severo en los sobrevivientes. La epilepsia, tónica o clónica, que en 25 a 50% es de difícil control puede deberse a heterotopías. Los pacientes pueden cursar

con síndrome de West o Lenox-Gastaut. También se han descrito hidrocefalia, malformación de Chiari tipo 1, defectos del tubo neural, alteraciones oculares como anoftalmía, microftalmía, coloboma de iris y retina. En neonatos con crisis de difícil control no debe prescribirse tiopental porque aumenta la morbilidad y mortalidad; debe darse terapia de adición.

Dr. Leonel Palacio del Carmen (Gastroenterología Pediátrica)

Es difícil hacer una sospecha diagnóstica pues falta semiología de ictericia y colestasis, lo cual es importante porque en un neonato con colestasis el 90% puede ser AVB o hepatitis. La GGT elevada, una fosfatasa poco elevada y una LT casi normal nos hacen pensar que si es de origen infeccioso puede relacionarse a sepsis bacteriana, situación en la que se observa más colestasis que inflamación. Se debió solicitar perfil TORCH. También puede tratarse de atresia de vías biliares (AVB), pero no se describe color de las evacuaciones. Un gammagrama que no revela excreción no forzosamente es una atresia de vías biliares; puede ser un proceso inflamatorio severo que oblitera los conductos biliares (gammagrama falso positivo). Si el gammagrama muestra excreción, se descarta AVB. El hecho de que haya disminuido la GGT hace dudar de la AVB.

HALLAZGOS DE AUTOPSIA

Dra. Thelma Rizo Pica

El estudio postmortem de este recién nacido corroboró la presencia del síndrome dismorfológico de la trisomía 18 con la talla baja, cejas arqueadas con fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, implantación baja de pabellones auriculares con hélix hipoplásico y posterior, micrognatia, manos empuñadas con pliegues aberrantes, uñas hipoplásicas, sobreposición del 5° dedo sobre el 4° y del 2° dedo sobre el 3°, pie equino varo bilateral (figuras 1 y 2), y luxación congénita de la cadera.

Las malformaciones internas se encontraron en varios órganos, aparatos y sistemas.

En el cardiovascular, se encontró una comunicación interventricular amplia alta (figura 3), conducto

arterial cerrado quirúrgicamente y cardiomegalia global secundaria.

En el aparato respiratorio, se halló una fístula traqueoesofágica (figura 4) que ocasionó broncoaspiraciones repetidas y bronconeumonía secundaria con reacción granulomatosa a cuerpo extraño. Se encontraron además lobulaciones anormales en la cara posterior de ambos lóbulos pulmonares superiores.

En el tubo digestivo y glándulas anexas, además de la fístula referida, se encontró páncreas ectópico en duodeno, divertículo de Meckel, agenesia de vías biliares extrahepáticas y de la vesícula biliar, asociados a malformación de la placa ductal (figuras 5 y 6). Un hallazgo interesante fue una alteración pancreática sugestiva de mucoviscidosis por la presencia de fibrosis acentuada, asociada a retención y espesamiento de secreciones en acinos y conductos.

En el sistema linfóide se halló poliesplenía.

En el aparato urinario se encontró duplicación y fusión renal bilateral con doble sistema pielocalicial (figura 7).

En sistema nervioso central se observó microcefalia con asimetría de circunvoluciones (figura 8) y, al corte, dilatación moderada de ventrículos laterales y *septum cavum*.

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

El caso presenta todas las características descritas en la trisomía 18, de las cuales resalta:

1) La fístula traqueoesofágica, que no fue diagnosticada en vida por lo que se propició una complicación bronconeumónica por la broncoaspiración.

2) La agenesia de la vía biliar extrahepática y de la vesícula biliar, asociada a la malformación de la placa ductal, favorece la posibilidad de la forma fetal/embrionaria de la atresia de vías biliares, que es infrecuente (10 a 35%). Se ha descrito asociada a otras malformaciones como las anomalías en la secuencia de lateralidad (heterotaxias) o síndrome de poliesplenía, y todavía más raramente a trisomías 18 y 21. En esta forma se postula que la alteración en el desarrollo que ocasiona la atresia del árbol biliar ocurre entre los días 30 a 40 de la gestación.

Por lo tanto, este caso no corresponde a atresia biliar postnatal (colangiopatía causante de atresia), cuya etiología más viable es la infecciosa y es muy frecuente de presentación alta (65 a 90%).

Las alteraciones histopatológicas halladas en el páncreas son muy sugestivas de mucoviscidosis, lo cual resulta muy interesante, ya que no ha sido descrito en la trisomía 18.

Dra. Victoria del Castillo (Servicio de Genética)

Cuando se sospecha una alteración cromosómica se hace un estudio citogenético, pero este paciente se transfundió, por eso se hizo un estudio de FISH. Se trata de hibridación *in situ* con fluorescencia; se utiliza una sonda con secuencia específica que reconoce regiones de DNA. Se abre el DNA, se coloca la sonda, se pega y se puede identificar la región; puede ser en metafases o en núcleos. La técnica de FISH sirve para alteraciones en número o estructura de cromosomas. Se puede también hacer diagnóstico de microdeleciones.

En este paciente se usó una sonda de centrómero para identificar el cromosoma 18; se vieron tres imágenes de los centrómeros de los tres cromosomas 18. Se corroboró la trisomía 18. El 75% de los casos se afectan en la segunda división meiótica, generalmente en la madre. El riesgo de recurrencia de trisomía 18 es muy bajo. Se debe descartar una translocación balanceada en los padres. El estudio FISH es muy costoso y cuando los clínicos sospechen una cromosopatía deben tomar una muestra para estudio convencional antes de transfundir al paciente. Con una jeringa heparinizada se extraen 2 mL de sangre y se guardan a temperatura ambiente.

Dr. Gildardo Valencia Salazar (Comité de Ética)

Este es uno de los casos que se presta a controversia en Neonatología. El diagnóstico de trisomía 18 no siempre es fácil; se requiere hablar con los expertos, realizar estudios y en el momento de tener el diagnóstico, estamos autorizados éticamente para optar por el manejo mínimo en virtud del pronóstico malo para la vida y la función.



Figura 1. Aspecto exterior del niño. Muestra micrognatía, implantación baja y deformidad de los pabellones auriculares.



Figura 2. Aspecto exterior con manos empuñadas y sobreposición del quinto dedo, además de pie equino bilateral.



Figura 3. Fotografía macroscópica del corazón. La flecha señala una comunicación interventricular alta.



Figura 4. Fotografía del esófago abierto. Muestra una fístula (sonda) en la pared anterior que comunica con la tráquea.

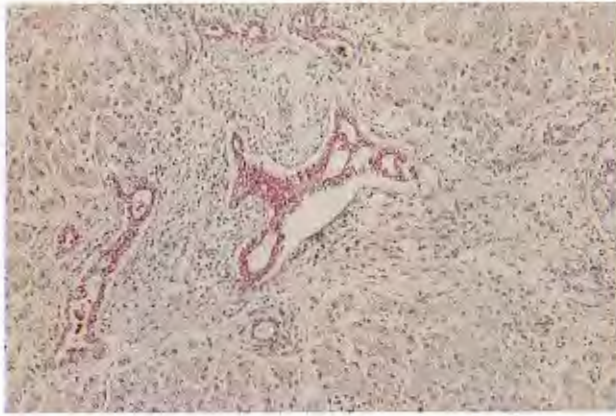


Figura 5. Fotografía microscópica de un espacio portal del hígado con proliferación acentuada de conductos y fibrosis (Tricrómica de Masson).

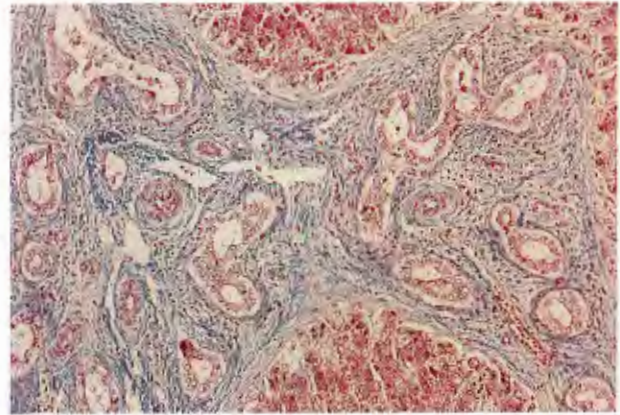


Figura 6. Fotografía microscópica de otro espacio portal con conductos proliferados dispuestos en la periferia, semejando la morfología de la placa ductal en las épocas embrionarias, con colestasis y fibrosis (tinción de inmunohistoquímica con citoqueratina de bajo peso molecular).

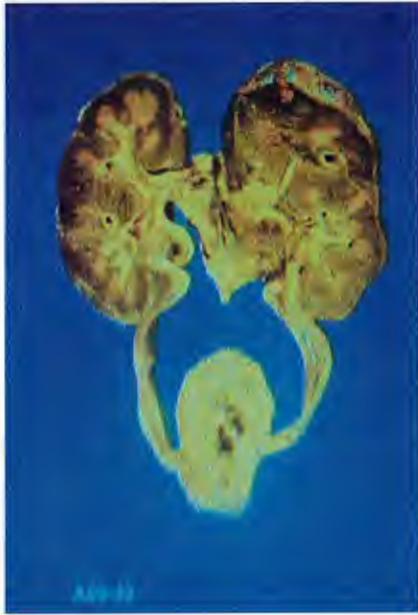


Figura 7. Fotografía macroscópica de ambos riñones. Hay duplicación y fusión de cada uno de los riñones con sistemas colectores independientes (cálices, pelvícula y ureteres). La vejiga es de características normales.

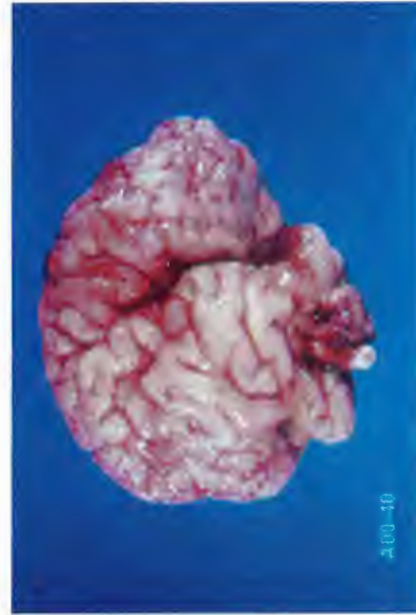


Figura 8. Fotografía macroscópica del cerebro. Vista lateral derecha que muestra microcefalia y asimetría de circunvoluciones.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Jones KL. Smith's Recognizable Pattern of Human Malformations. 5th ed, Philadelphia. WB Saunders 1997; pp 14-7.
2. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the Head and Neck. 3rd ed, New York: Oxford University Press 1990; pp 43-6.
3. Desement V. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. Mayo Clin Proc 1998;73:80-90
4. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, Mowat AP. Congenital structural abnormalities in biliary atresia. Evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. Acta Paediatr Scand 1991;80:1192-9