



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE GRADUADOS

MONOGRAFÍA DE POSGRADO DE
GINECOTOCOLOGÍA

“Trisomía 8 en Mosaico – Reporte de dos casos clínicos y Revisión
Bibliográfica”

Dra.
Hospital de Clínicas

Clínica Ginecológica B – Prof. Dr. F. Coppola

Índice

F

Objetivos

Objetivo general

- Presentación de 2 casos clínicos con diagnóstico de Trisomía 8 mosaico o Síndrome de Warkany, identificados en la unidad de ecografía del Hospital de Clínicas.
- Realizar una revisión bibliográfica sobre la Trisomía 8 en mosaico y la importancia del diagnóstico prenatal mediante ecografía.

Objetivos específicos

- Evaluar el rol de la ecografía en la aproximación al diagnóstico prenatal de trisomía 8
- Analizar los distintos hallazgos ecográficos para la sospecha diagnóstica de la patología
- Analizar el fenotipo de la trisomía 8
- Profundizar en estrategias de intervención precoz y atención multidisciplinaria del binomio

Introducción

El uso y desarrollo de la ultrasonografía en obstetricia ha permitido lograr grandes avances en el diagnóstico prenatal, permitiendo a los obstetras la toma de conductas, y una mayor acertada preparación para el nacimiento. Es por esto que el seguimiento ecográfico del embarazo forma parte de los estudios rutinarios del mismo. Tanto la ecografía de translucencia nucal realizada en el primer trimestre, como la ecografía morfoestructural realizará en el segundo trimestre y la ecografía de crecimiento del tercer trimestre pueden presentar hallazgos que permitan la sospecha diagnóstica de aneuploidías como la trisomía 8 mosaico. Mediante la realización de ecografía morfoestructural y de crecimiento fetal en la unidad de ecografía del hospital de clínicas se realizó diagnóstico de trisomía 8 en mosaico a dos pacientes. Se trata de una aneuploidía de muy baja prevalencia y heterogénea. El diagnóstico prenatal permitió informar adecuadamente a los padres pudiendo realizar seguimiento multidisciplinario con equipo de salud mental y neonatología. Dada la baja prevalencia de esta patología este trabajo busca reportar los dos casos diagnosticados en el Hospital de Clínicas.

Revisión bibliográfica - Trisomía 8 mosaico

La trisomía 8 mosaico o Síndrome de Warkany es una alteración cromosómica caracterizada por la presencia de un cromosoma 8 extra en algunas de las células. Es una condición de baja prevalencia, la misma se estima en un diagnóstico prenatal de 1:15,000–1:30,000 CITA y postnatal 1:25.000 a 1:50.000 nacimientos CITA. Si bien en estudios iniciales CITA se describió una prevalencia mayor en el sexo masculino, con una proporción masculino:femenino de 2:1, revisiones recientes no lo sustentan CITA CITA y se plantea que es igual para ambos sexos. La aparente mayor frecuencia en varones podría relacionarse con una detección más frecuente de anomalías asociadas (por ejemplo a nivel genital).

La trisomía 8 puede ser completa (100 % de las células afectadas), por no disyunción meiótica; o mosaico, que se debe a una alteración genética mediante no disyunción mitótica postcigótica. En la trisomía 8 en mosaico la supervivencia dependerá del número de células afectadas, siendo en la mayoría de los casos compatible con la vida, mientras que la trisomía 8 completa es altamente letal y se presenta como abortos espontáneos, siendo posible su diagnóstico postnatal detectable en productos de aborto. La trisomía 8 puede sospecharse mediante ecográfica y diagnosticarse de forma prenatal mediante estudio del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas. Para la confirmación se realiza análisis citogenético con cariotipo convencional o mediante la hibridación in situ fluorescente (FISH) que permite información más exhaustiva de las células afectadas, además puede realizarse con análisis de microarrays o secuenciación de próxima generación (NGS). CITA MAGUIE CITAS

Es de origen esporádico, no está asociado a edad materna avanzada (a diferencia de trisomías 21 o 18). No suele heredarse; el riesgo de recurrencia en futuros embarazos es bajo (<1 %). CITAS

En cuanto a la clínica, el fenotipo es heterogéneo, dependiendo del porcentaje y distribución de las células trisómicas o grado de mosaicismo. Pueden presentar dismorfia facial (frente amplia, puente nasal ancho, ojos hundidos, labios gruesos y mandíbula pequeña), pliegues palmares y plantares profundos, déficit intelectual o retraso en el desarrollo motor, anomalías articulares o esqueléticas (escoliosis, contracturas articulares, dedos largos y curvados (camptodactilia), rodillas malformadas o ausentes), alteraciones renales (hidronefrosis, agenesia renal o uréteres duplicados), cardíacas (defectos del septo

ventricular con comunicación interventricular o persistencia del ductus arteriosus), estrabismo. CITAS CITAS

Importancia del diagnóstico prenatal mediante ecografía

La ecografía se ha convertido en una herramienta de diagnóstico prenatal clave que forma parte de las rutinas obstétricas básicas.

La ecografía para la búsqueda del síndrome de down mediante evaluación de la translucencia nucal (TN) fue introducida en 1985 a partir de la incorporación de la medida del pliegue nucal y a partir de ese momento se describen otros marcadores de aneuploidías, como la presencia del hueso nasal, el flujo en el ductus venoso y en la válvula tricúspide. Se realiza de rutina a todas las embarazadas entre las 11-13 semanas + 6 días de edad gestacional. CITA

Se considera como marcador a una malformación o variante que está presente más frecuentemente en un feto afectado por una aneuploidía en relación a los fetos sin afección. Se dividen en dos grupos:

- marcadores malformativos: comprenden aquellas malformaciones mayores asociadas con mayor frecuencia a una anomalía cromosómica. Muchas anomalías del sistema nervioso central pueden hacer sospechar una aneuploidía o síndrome genético. Entre ellas las más frecuentes son: agenesia del cuerpo calloso como el caso de la paciente, que debe obligar la búsqueda de otros marcadores y en la presencia de estos se asocia a trisomía 13, 18, 8 y 22. Cabe destacar que su ausencia de forma aislada suele ser un hallazgo benigno. CITA Otras incluyen: alteraciones de la fosa posterior, holoprosencefalia y microcefalia. Otra anomalía fetal frecuente con las cardiopatías congénitas. 20-30 % de los fetos con anomalías cardíacas poseen alguna alteración cromosómica. El canal atrioventricular y la comunicación interventricular con la gran mayoría. Otras incluyen: tetralogía de Fallot, coartación de aorta, doble salida del ventrículo derecho.
- No malformativos (blandos): su presencia se asocia con una mayor prevalencia de la patología en cuestión. Son: medición del pliegue nucal aumentada, medición de huesos largos cortos, pielectasia leve (dilatación leve de pelvis renal fetal dado por diámetro anteroposterior en un corte axial entre 4 y 10 mm, pudiendo si es aislado ser normal en fetos euploides pero su hallazgo se visualiza más frecuentemente en aneuploidías). Otros es la ventriculomegalia leve, cuando el atrio de los ventrículos laterales mide entre 10 y 15 mm. Ante el hallazgo de ventriculomegalia se debe

solicitar cariotipo fetal y búsqueda de anomalías estructurales cerebrales y búsqueda infecciosa. CITA Hueso nasal corto o ausente: primariamente detallado como marcador de riesgo para síndrome de down, pero también lo es para otras trisomías. Su prevalencia en población euploide es del 1 %. Intestino hiperecogénico, foco ecogénico intracardíaco, quistes de plexos coloideos.

- Otros hallazgos que pueden estar presentes: arteria umbilical única, frecuente en fetos normales pero mayor incidencia en fetos con trisomía 13 y 18.

La ecografía morfoestructural constituye un método de *screening* para la detección precoz de anomalías fetales ya que si bien el tamizaje de aneuploidía se realiza en el primer trimestre, los marcadores del segundo trimestre siguen siendo importantes. Es un estudio sistemático de la anatomía fetal, que se realiza de rutina a todas las embarazadas entre las 20-24 semanas de edad gestacional. Se valora:

- Vitalidad fetal
- Biometría fetal: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud femoral. Permite la detección oportuna de alteraciones en el crecimiento fetal.
- Identificación de anatomía fetal para pesquisar alteraciones estructurales así como identificación de marcadores no malformativos de aneuploidías (marcadores blandos). Existen tablas con valores de referencias de medidas según la edad gestacional de las estructuras fetales. Cita
- Líquido amniótico
- Placenta
- *Screening* de parto pretérmino y preeclampsia. CITA

En la ecografía del tercer trimestre o de control de crecimiento se debe valorar, además de la biometría fetal, la placenta y el líquido amniótico, debiendo también revalorar las estructuras anatómicas con el objetivo de revisar nuevamente la anatomía fetal para descartar patología evolutivo y/o aparición de anomalías tardías. CITA

En la ultrasonografía existen cortes específicos para tomar correctamente las medidas y valorar las estructuras. Cita La identificación de anomalías estructurales mayores y/o menores, permiten la sospecha de probables alteraciones genéticas y/o cromosómicas como etiologías, lo que lleva a la necesidad de estudiar las células fetales, que se pueden obtener mediante biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis o cordocentesis; pudiendo lograr el diagnóstico prenatal de alteraciones genéticas. Esto permite al equipo planificar el seguimiento pudiendo solicitar estudios complementarios para la valoración de

malformaciones fetales como es la resonancia magnética, y tomar conductas obstétricas coordinadas con equipo multidisciplinario y en centros especializados. Todo esto permite preparar a la familia para los posibles desenlaces y un seguimiento postnatal adecuado.

2. Reporte del Caso 1 - diagnóstico de Trisomía 8 mosaico en ecografía morfoestructural

Se presenta el caso clínico de una paciente gestante ANTECEDENTES MATERNOS en la que se realizó diagnóstico prenatal de Trisomía 8, sospechado a partir de la detección ecográfica de malformaciones fetales. En nuestra paciente el screening de primer trimestre resultó que presentaba bajo riesgo de trisomías 21, 13 y 18.

Esta paciente se realizó la ecografía morfoestructural a las 22 semanas, en la que se detectaron alteraciones del sistema nervioso central fetal: ausencia del cuerpo calloso (CC) y de cavum del septum pellucidum (CSP), presencia de colpocefalia (ventriculomegalia con aspecto del gota de lagrима) y separación interhemisférica. No se encontraron otras anomalías encefálicas ni de la columna vertebral. Se identificó además a nivel renal la presencia de pielectasia severa izquierda. No se observan otras alteraciones anatómicas.

REGISTRO FOTOGRAFICO

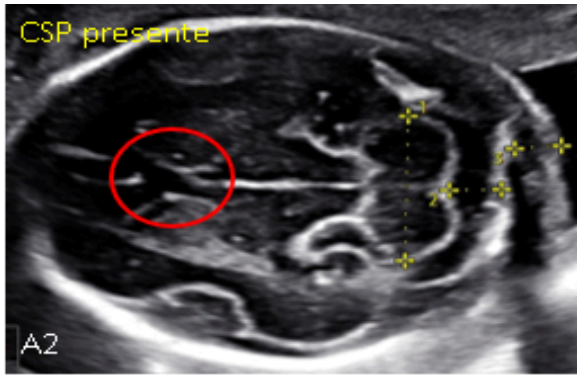
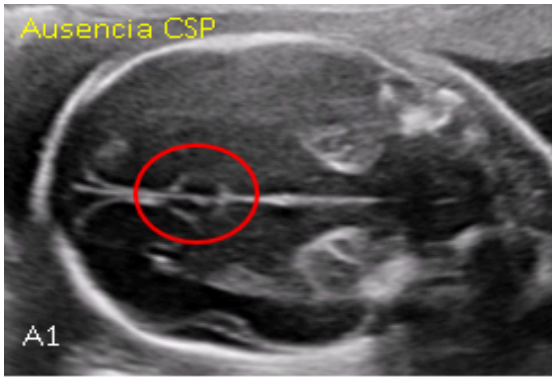
A: corte axial oblicuo del cerebro fetal, A1: imagen del caso presentado.

A2: imagen de un caso clínico normal.

B: corte sagital medio, B1: imagen del caso presentado, ausencia de cuerpo calloso. B2: imagen de un caso clínico normal.

C: corte axial transventricular, C1: imagen del caso presentado. C2: imagen de un caso clínico normal.

D: corte axial del abdomen (37 semanas), D1: hidronefrosis izquierda (diámetro AP de la pelvis renal 35 mm), D2: pielectasia leve derecha (pelvis renal 10 mm)



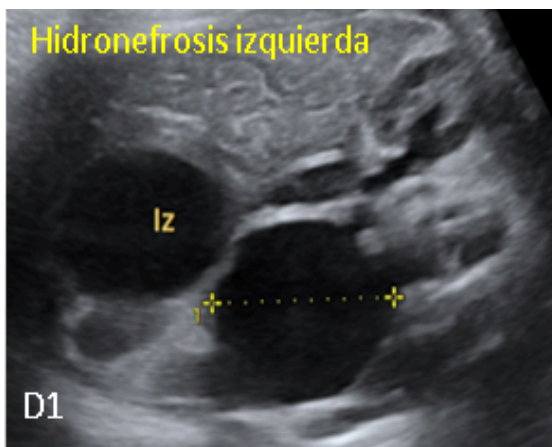
A



B



C



D

En la evaluación etiológica se realizó cariotipo y FISH en muestra de líquido amniótico obtenida mediante amniocentesis a las 24 semanas. El FISH informó: “feto probablemente afectado con una TRISOMÍA 8 EN MOSAICO”.

Además se solicitó cariotipo materno, con resultado normal, y la evaluación fetal ecocardiograma que fue normal.

En la ecografía obstétrica del tercer trimestre se destaca hidronefrosis izquierda y pielectasia leve derecha, ventriculomegalia bilateral severa y agenesia del cuerpo calloso.

Se finalizó el embarazo mediante cesárea de coordinación sin incidentes. Líquido amniótico claro.

Se recepciona un recién nacido de sexo femenino. Término maduro. Vigorosa. Peso al nacer adecuado para su edad gestacional. Se realiza ligadura oportuna del cordón umbilical.

En el examen físico se destaca la presencia de raíz nasal ancha, fosas nasales prominentes, retrognatía, implantación baja de las orejas con helix grueso. Tronco alargado. Compatible con fenotipo de Trisomía 8.

Durante su internación permanece en alojamiento madre-hijo junto a sus padres. Se alimenta por succión con buena tolerancia. Expulsa meconio en las primeras 24 horas de vida. Micciones espontáneas.

Se realizó Ecografía encefálica compatible con Colpocefalia, no se identifica cuerpo calloso. La Ecografía abdomino-renal mostró dilatación pielocalicial moderada a derecha y severa a izquierda, por lo que se realiza profilaxis antibiótica.

Se otorga alta a domicilio con controles ambulatorios.

3. Reporte de caso 2 - diagnóstico en ecografía del tercer trimestre del embarazo

Se presenta el caso clínico de una paciente de 24 años, obesa mórbida (IMC 45), procedente del interior del país de una zona rural. Presentaba como antecedentes obstétricos dos gestaciones previas, finalizados ambos por vía cesárea debido a macrosomía fetal. La paciente toma contacto con la maternidad del Hospital de Clínicas a las 30 semanas + 1 día de edad gestacional calculado por fecha de última menstruación (FUM) acorde con ecografía tardía realizada a las 16 semanas + 3 días de EG. Embarazo mal controlado por no contar con ecografía de translucencia nuchal. Ingresa al servicio para completar valoración por mal control metabólico de diabetes pregestacional y falta de adherencia al tratamiento así como mal acceso al sistema de salud. No presentaba otras complicaciones del embarazo. Del seguimiento del embarazo presentaba una ecografía morfoestructural realizada a las 22 semanas de EG que no informaba alteraciones.

Durante el ingreso hospitalario se realiza ecografía obstétrica del tercer trimestre del embarazo de la que se destacan 31 semanas de edad gestacional. Peso fetal estimado de 1801g, en percentil en rango de normalidad. Polihidramnios leve por índice de líquido amniótico 277 mm. Placenta anterior intermedia. De la exploración anatómica se destaca:

- Arteria umbilical única.
- No se observa claramente hueso nasal.
- Cardíaco (visión dificultosa por biotipo): situs solitus, corte de 4 cámaras impresiona normal, trayecto de salida de ventrículo izquierdo impresiona comunicación interventricular perimembranosa, trayecto de salida de ventrículo derecho normal, corte de 3 vasos: impresiona persistencia de la vena cava superior izquierda.
- Renal: pielectasia bilateral leve, ambas pelvis renales miden 9 mm (parénquima renal normal, vejiga de aspecto normal).
- Neurológico: ausencia de Cavum septum pellucidum (CSP), ventriculomegalia bilateral simétrica severa (16 mm, colpocefalia), tercer ventrículo dilatado: 6,2 mm, no se identifica cuerpo calloso (CC) ni arteria pericallosa. De la fosa posterior: cerebelo, vermis y cisterna magna normal: en suma: impresiona agenesia de CC.
- Cámara gástrica presente.
- Miembros: Húmero corto.
- No se observan otras alteraciones anatómicas fetales actuales.
- En suma: múltiples marcadores ecográficos sugestivos de anomalía genética.

Como valoración complementaria se realiza ecocardiograma doppler que informa: Ecocardiograma Doppler incompleto por muy mala ventana ecocardiografica. Se destaca una adecuada función sistodiastólica. Impresiona persistencia de vena cava superior

izquierda. Ductus venoso normal. Ritmo sinusal variable con frecuencia de 147 cpm, no se evidencian durante el estudio latidos anormales. Comunicaciones interventriculares menores a 1 mm podrían pasar inadvertidas.

Se solicita además resonancia magnética fetal que informa: Agenesia del septum pellucidum y cuerpo calloso asociando colpocefalia bilateral. Resto del sistema ventricular de tamaño habitual. Amígdalas cerebelosas de topografía habitual. El tronco encefálico y el cerebelo no presentan alteraciones en su intensidad de señal. No vemos alteraciones en la fosa posterior. El parénquima encefálico de aspecto anatómico habitual, con buena diferenciación sustancia gris sustancia blanca, sin alteraciones de su intensidad de señal normal ni evidencia de lesiones focales en las secuencias realizadas.

No hay evidencia de lesiones expansivas ni colecciones líquidas extra-axiales. Del resto del estudio se destaca: Impresiona polihidramnios de leve entidad. Ambos riñones de topografía y forma habitual. Ectasia piélica renal bilateral. Vejiga distendida, de contenido habitual. No se pueden descartar otras alteraciones torácico-abdomino-pélvicas dado a que no se realizó estudio centrado en dichas estructuras. **Conclusión diagnóstica:** agenesia del septum pellucidum y cuerpo calloso asociando colpocefalia bilateral. Impresiona polihidramnios de leve entidad. Ectasia piélica renal bilateral.

Ante diagnóstico de malformaciones fetales se solicita valoración conjunta y seguimiento por equipo de salud mental (psicología médica y psiquiatría).

Para búsqueda de confirmación diagnóstica se realiza amniocentesis sin complicaciones. Se recibe resultado de QF PCR negativo para trisomía 13, 18 y 21. Se recibe resultado de cariotipo: FÓRMULA CROMOSÓMICA: 47,XY,+ 8 [11] / 46,XY [9]. EN SUMA: Con las técnicas utilizadas se concluye feto afectado con una trisomía 8 en mosaico.

Se realiza valoración por equipo de genética, plantean diagnóstico de trisomía 8 por amniocentesis, mosaico, con 50 % de las metafases afectadas.

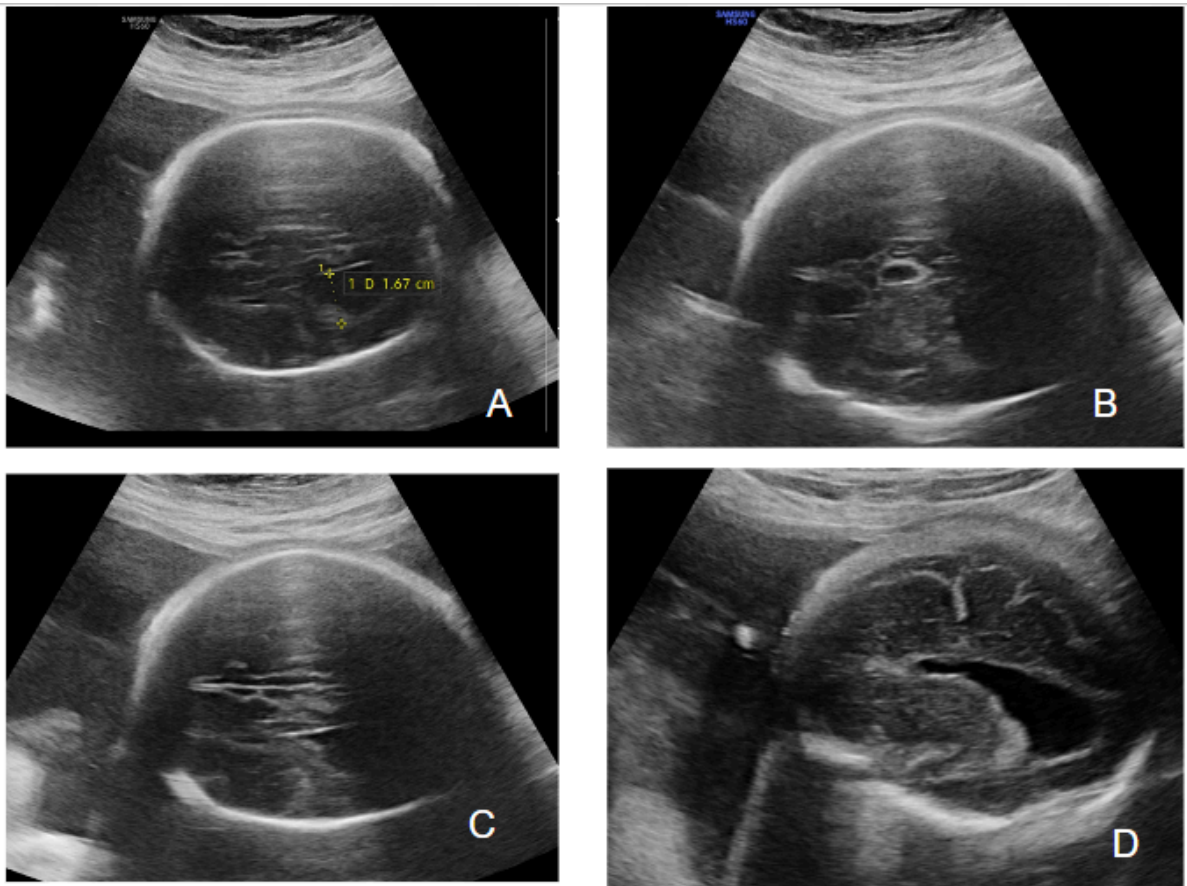
Se realiza en el seguimiento nueva ecografía doppler posterior normal.

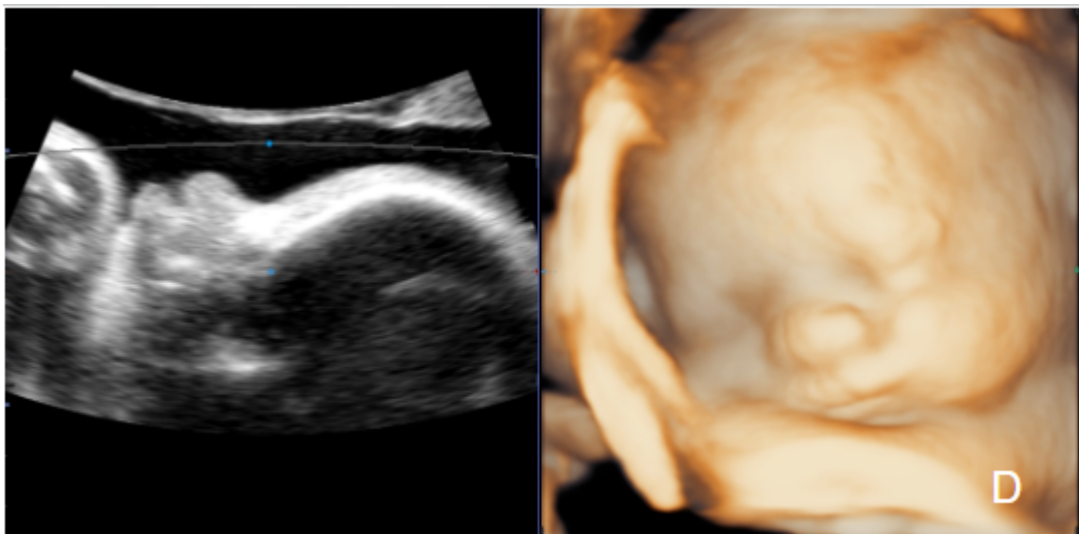
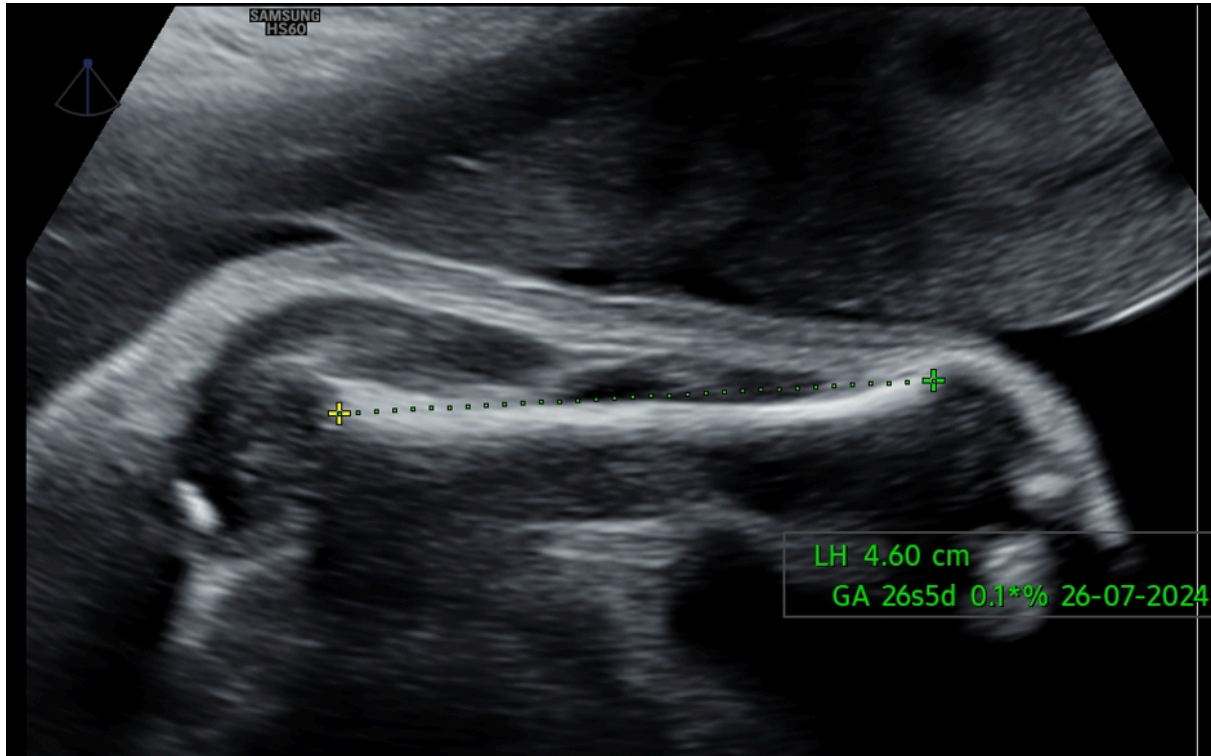
Se discute con equipo multidisciplinario, se finaliza gestación al término del embarazo vía cesárea coordinada dado antecedente de bicesareada previa. Se recibe un recién nacido de sexo masculino 2560g, APGAR 7/8 perímetro cefálico 34 cm, longitud 47,5 cm, adecuado. Permanece 4 días en la unidad neonatal, se realiza ecocardiograma donde se evidencia Fallot rosado, comunicación interauricular mediana de 6 mm, comunicación interventricular perimembranosa amplia de 6 mm, DAP 3,3 shunt bidireccional. Se solicita eco transfontanelar donde se confirma la agenesia del cuerpo calloso y la colpocefalia. La

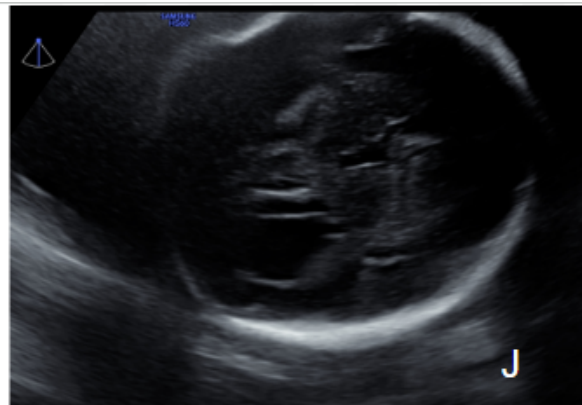
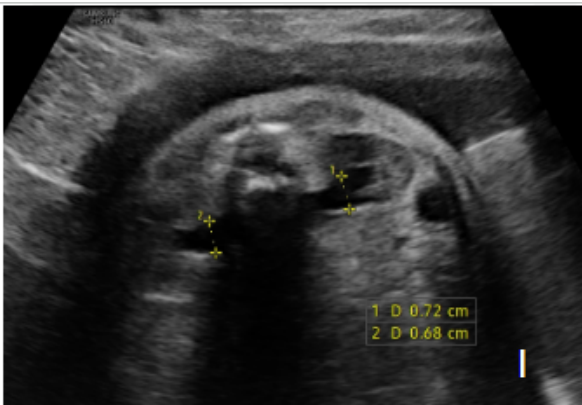
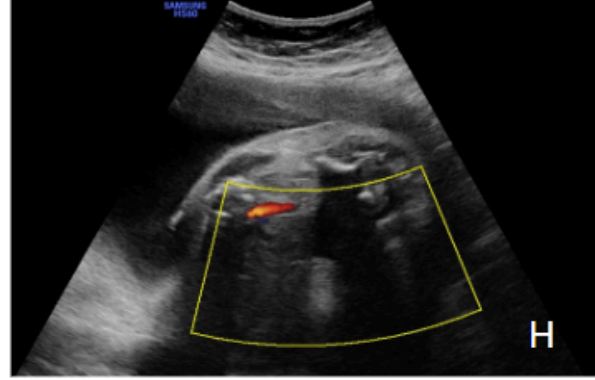
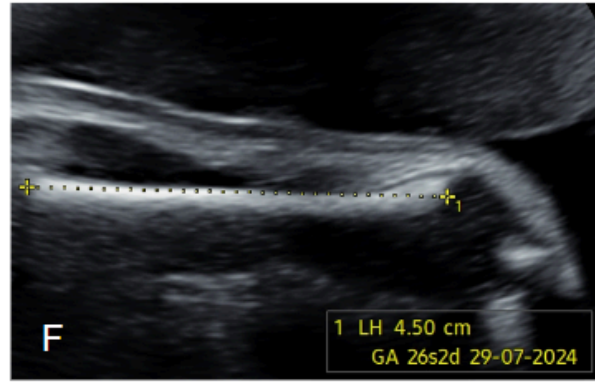
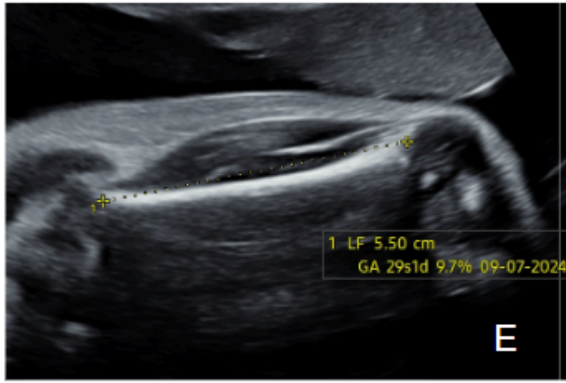
ecografía de abdomen y aparato urinario destaca dilatación de la pelvis renal 3 mm. Buena evolución, se otorga alta a alojamiento conjunto y luego a domicilio con controles pautados para posterior corrección quirúrgica de cardiopatía congénita.

REGISTRO FOTOGRAFICO

- A:
- B:
- C:
- D:
- E:
- F:
- G:
- H:
- I:
- J:







5. Conclusión

En nuestro caso, se realizó el diagnóstico prenatal de Trisomía 8 mosaico, diagnóstico que se pesquisó a partir de la detección de alteraciones anatómicas en la ecografía morfoestructural fetal y en la ecografía del tercer trimestre del embarazo.

Ambas pacientes finalizaron su embarazo al término. Los hallazgos prenatales fueron confirmados en la exploración del recién nacido.

Debemos destacar la importancia que tiene el diagnóstico prenatal de anomalías fetales, lo que depende directamente del equipo médico de diagnóstico en las diferentes áreas, de las adecuadas herramientas para lograrlo y del manejo en equipo entre las diferentes disciplinas involucradas, con el fin de realizar tratamientos oportunos cuando amerite y así lograr los mejores resultados posibles para el recién nacido y para su familia, a quienes nos debemos.

6. Bibliografía

