

ANENCEPHALY ASSOCIATED TO TRISOMY 18 WITH HIGH ALFA-1 FETOPROTEIN IN AMNIOTIC LIQUID. ONE CASE REPORTED IN SAN LUIS, ARGENTINA

ANENCEFALIA ASOCIADA A TRISOMÍA 18 CON ELEVADA ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN LÍQUIDO AMNIÓTICO. UN CASO REPORTADO EN SAN LUIS, ARGENTINA

Marsa S.M.¹, Della Vedova M.C.², Olivera M.³, Siewert S.E.²

¹Laboratorio GENES, San Luis, Argentina.

²Facultad de Química Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina.

³Sanatorio y Clínica Rivadavia, San Luis, Argentina.

smarsa@gmail.com

ABSTRACT

Authors present a case of anencephaly with trisomy 18, diagnosed prenatally by ultrasonographic screening and karyotype of cultured amniotic cells. Elevated levels of alpha-1-fetoprotein (AFP) were found in the amniotic fluid of a 33-year-old woman in the 15th week of gestation. Since fetuses with trisomy 18 are subjected to early fetal loss or premature birth, the more subtle physical features of this condition may not be apparent. Our case supports the premise that anencephaly is part of the trisomy 18 phenotype. Thus, performing karyotype of fetuses with anencephaly should be considered.

Key words: Anencephaly, Alpha-1 fetoprotein, Trisomy 18.

RESUMEN

Se presenta un caso de anencefalia con trisomía 18, diagnosticado prenatalmente mediante *screening* ecográfico y cariotipo en células amnióticas cultivadas. Se encontraron niveles elevados de alfa-1-fetoproteína (AFP) en el líquido amniótico de una mujer de 33 años de edad, en la semana 15 de gestación. Como los fetos con trisomía 18 están sujetos a la pérdida temprana o a un parto prematuro, las características físicas más sutiles de esta condición no suelen ser evidentes. Nuestro caso es compatible con la premisa de que la anencefalia es parte del fenotipo de la trisomía 18. Por lo tanto, se debe considerar la realización del cariotipo en los fetos con anencefalia.

Palabras clave: anencefalia, Alfa-1- fetoproteína, trisomía 18.

Fecha de recepción: 09/03/2015
Fecha de aceptación de versión final: 17/11/2015

INTRODUCCIÓN

Bajo el nombre de defectos del tubo neural (DTN) se agrupan una serie de anomalías congénitas como anencefalia, espina bífida y encefalocele. Este grupo de defectos congénitos se halla entre los más comunes (Main y Mennuti, 1986; Botto *et al.*, 1999), alcanzando niveles de incidencia altos en algunas poblaciones (Langman, 1976). Para efectos del diagnóstico prenatal se debe hacer la distinción de defectos abiertos y cerrados. Un defecto abierto describe una situación en la cual hay comunicación entre el fluido cerebrospinal y el líquido amniótico, mientras que un defecto cerrado hay una piel gruesa que cubre el defecto.

En general, los casos más frecuentes son de anencefalia con craneorraquisquisis y la espina bífida abierta con mielosquisis, los cuales se evidencian durante el proceso de neurulación, generalmente durante las semanas 3 y 4 después de la fecundación. Estas se originan como consecuencia de una falla primaria del cierre del tubo neural y clínicamente se cataloga como abierto.

Los defectos cerrados acontecen cerca del 10 % de todos los DTN (Ruoslahti *et al.*, 1966). La sangre fetal tiene un nivel normal de AFP en un DTN, la ruta por la que aumentan los niveles de AFP en el líquido amniótico se presume que puede ser por la salida del líquido cefalorraquídeo o por la trasudación o sangrado de capilares fetales directamente expuestos al fluido amniótico. Estas afirmaciones se apoyan en el hecho de que los niveles de AFP en espina bífida cerrada son normales o solo incrementados ligeramente (Ruoslahti *et al.*, 1966).

La etiología de los DTN involucra factores ambientales y genéticos. En el caso de los factores ambientales, se ha identificado la utilización del ácido fólico como un factor protector contra los DTN, por el contrario el abuso del alcohol en el primer mes de embarazo se asocia con los DTN (Campbell *et al.*, 1986). Estudios epidemiológicos han demostrado variaciones geográficas, temporales, en el nivel socioeconómico, en la dieta materna y en la exposición a drogas en la incidencia de los DTN.

Los DTN y su asociación con aneuploidías (trisomía 13, trisomía 18) han sido bien documentadas en la literatura (Flannery y Kahler, 1986; Moore *et al.*, 1988; Rodríguez *et al.*, 1990; Seller, 1995).

Sin embargo, el papel del diagnóstico cromosómico fetal como análisis de rutina en estos casos aún no han sido completamente aclarados. Ya que los DTN suelen

ocurrir como resultado de herencia multifactorial en lugar de ser secundaria a un desorden cromosómico (Main y Mennuti, 1986; Botto *et al.*, 1999), algunos investigadores consideran que el análisis cromosómico prenatal de rutina no se justifica, en particular en aquellos fetos con defectos aparentemente aislados (Nicolaidis *et al.*, 1992). Por el contrario, otros autores han argumentado que el análisis cromosómico prenatal se indica en vista de la alta prevalencia de anormalidades cromosómicas, a pesar de resultados ecográficos normales, resaltando la importancia de esta información para el consejo genético en un futuro embarazo (Babcock *et al.*, 1995; Harmon *et al.*, 1995; Hume *et al.*, 1996; Kennedy *et al.*, 1998).

El objetivo de informar nuestro caso clínico es destacar la importancia de realizar el análisis cromosómico prenatal de rutina en los fetos con DTN, en este caso anencefalia, con especial referencia a la utilidad de la ecografía en la detección de los fetos con una subyacente anormalidad cromosómica.

CASO CLÍNICO

Paciente primigesta de 33 años de edad sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que acude a su primer control ecográfico en la semana 15. Por ecografía se visualizó a nivel cefálico la ausencia de bóveda craneana y la ausencia de una parte importante del cerebro, como así también un aumento en el volumen de líquido amniótico en relación a la edad gestacional. Se realiza además una evaluación completa ecográfica del feto en busca de la presencia de anomalías estructurales, sin encontrarse alguna otra malformación, aparte de la descripta.

A raíz de este hallazgo se realiza el estudio de cariotipo fetal a partir de líquido amniótico, utilizando cultivo de células con Amnio Max Medium, concluyendo que se trataba de una trisomía 18 (47, XY,+18) (Figura 1). Los niveles de alfafetoproteína (AFP) en líquido amniótico fueron muy elevados, superiores a 2,5 MOM (704800.0 UI/ml), resultado confirmado por dilución (mediana por semana: 15 semanas: 15900.0 UI/ml).

DISCUSIÓN

La trisomía 18 es la segunda trisomía autosómica más frecuente, con una incidencia entre uno en 4.000 y uno en

8.000 nacidos vivos (Carter *et al.*, 1985) siendo su prevalencia considerablemente mayor durante el primero y segundo trimestre (Snijders *et al.*, 1994). La trisomía 18 suele darse de forma aislada en la descendencia de padres fenotípicamente normales, y en estos casos el riesgo de recurrencia estimado es del 1 al 2 %.

La supervivencia es reducida de forma que el 90 % fallece en el término de un año. La medición temprana del “pliegue nucal” entre la 10^{ma} y 14^{ava} semana es el marcador más utilizado en la detección precoz de cromosomopatías, identificándose hasta un 83% de trisomías 18 por éste método (Sherod *et al.*, 1997).

Su asociación con el estudio Doppler de la arteria umbilical detectando un índice de pulsatilidad significativamente aumentado (IPAU) proporciona una sensibilidad y especificidad del 90 y 90,4% (Martínez *et al.*, 1997).

El estudio ecográfico en la primera parte del segundo trimestre, entre la semana 14 y 22 de gestación ya permite apreciar en estos fetos varias anomalías asociadas. Las más comunes son: anomalías en la posición de los dedos (89%), quistes del plexo coroideo (43%), anomalías craneales (43%), arteria umbilical única (40%), defectos cardíacos (37%) onfalocele (17%) (Snijders *et al.*, 1995) e higroma quístico o linfangectasia (14%) (Shields *et al.*, 1998). Anomalías del volumen de líquido amniótico (12%) y defectos renales (9%) parecen ser menos frecuentes. En el segundo trimestre es característico también de la trisomía 18 el retardo de crecimiento intrauterino precoz (Sherod *et al.*, 1997). De los fetos afectados por una trisomía 18 el 85% tiene un cromosoma adicional, un 10% son mosaicos y un 5% son por translocación. El origen de la no-disyunción residiría en errores de la meiosis II si se produce por no-disyunción paterna, mientras que en la no-disyunción materna el error se daría en la meiosis I estando relacionado con la edad (Schmidt y Kubli, 1982). La duplicación de sólo el brazo corto del cromosoma 18 no se relaciona con fenotipo anormal ni retraso mental, mientras que las trisomías 18 en mosaico están menos afectadas. Parece por tanto que las características fenotípicas de éste síndrome depende del brazo largo del cromosoma 18.

No se ha determinado con exactitud las causas de DTN. Se ha informado que el 12% de los casos, en promedio, depende de anormalidades cromosómicas (trisomía 18, trisomía 13 o triploidía). Los DTN también se encuentran asociados a síndromes genéticos que incluyen los síndromes de Meckel-Gruber y de Walter-Warburg (autosómicos recesivos), meningocele sacral anterior, sín-

drome Currarino y estenosis anal y, enfermedades de la gestante (diabetes o fiebre) o exposición de la mujer a teratógenos (alcohol, ácido valproico y otros antiepilépticos) (Bronsteen, 2000; Bassuk y Kibar, 2009).

Los DTN son enfermedades multifactoriales, y en más del 97% de los casos se identifica al primer miembro afectado de la familia. Después de haber una persona afectada en el núcleo familiar, el riesgo de repetición del problema en hermanos es del 3%, que aumenta a 10% después de que hay afección de dos hijos previos.

Las formas más frecuentes de DTN son anencefalia y espina bífida. Las formas más raras comprenden iniencefalia, encefalocele y craneorraquisquis (Drugan, 2001). Se observan variaciones de índole geográfica, étnica y cronológica; la incidencia es máxima en Inglaterra y mínima en Japón.

La anencefalia es una malformación letal caracterizada por la ausencia del cráneo y ambos hemisferios cerebrales, producida por falta de cierre del tubo neural rostral entre los 23 y 25 días de gestación. Por su letalidad y porque el fenotipo es bien identificado, constituye una malformación marcadora cuyo comportamiento epidemiológico puede ser analizado con bastante certeza. La anencefalia es más frecuente en niñas en una relación de 4 a 1 con varones.

La incidencia de la anencefalia se presenta en alrededor de 1 de cada 10.000 nacimientos. El número exacto es impredecible, porque en muchos casos de estos embarazos se presenta aborto espontáneo (Cook *et al.*, 2008). El hecho de tener un bebé anencefálico aumenta el riesgo de tener otro hijo con anomalías congénitas del tubo neural (Kinsman y Johnston, 2007).

Alrededor de 75% de los fetos afectados muere intraútero y 25% nacen vivos. De estos últimos, 57% fallece dentro de las primeras horas y alrededor de 15% fallece dentro de los tres días, siendo excepcionales las sobrevividas más largas (Kinsman y Johnston, 2007; Cook *et al.*, 2008; Besio y Besio, 2008).

Los antecedentes epidemiológicos de anencefalia en la Argentina son escasos. Dipierri y Ocampo (1985) determinaron en Jujuy una prevalencia de anencefalia entre 1976-1982 de 2,7/10.000 recién nacidos vivos (RNV) y de 0,87/100 mortinatos. Bronberg *et al.* (2009) estimaron entre 2002-2006 una Tasa de Mortalidad Infantil por Anencefalia (TMIA) de 2,16/10.000 RNV (IC: 1,21-3,11), y esta malformación representa el 6,4% (IC: 4,0-8,8) de las muertes por malformaciones congénitas en el país. En la Argentina, el 99% de los nacidos con anencefalia

fallecen en el primer mes de vida (Bronberg *et al.*, 2009). El trabajo realizado por el RENAC (Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina) se restringe a los datos informados por los 98 hospitales, pertenecientes a todas las provincias del territorio nacional, incorporados entre el 1 de noviembre de 2009 y el 30 de junio de 2012. Durante este período se examinaron 294.005 recién nacidos y se informaron 5.743 casos con Anomalías Congénitas, de los cuales 105 presentaron anencefalia con una prevalencia de 3,6/10.000 RNV (IC: 2,9-4,3) (Groisman *et al.*, 2013).

Alrededor de 10 países sudamericanos, en la mayoría de los cuales el aborto por malformaciones congénitas es ilegal, realizan prevención primaria de la anencefalia con fortificación obligatoria con ácido fólico (PAHO/CDC/MOD/UNICEF/INTA, 2003). Sólo Chile (López-Camelo *et al.*, 2005) y la Argentina (Calvo, 2008) han evaluado a nivel nacional la eficacia de estos programas de prevención.

Bronberg *et al.* (2011) proporcionan información epidemiológica básica sobre la prevalencia de anencefalia en la Argentina entre 1998-2007, período crítico de transición en el proceso de fortificación obligatorio con ácido fólico, demostrando que en la Argentina el riesgo de muerte por anencefalia descendió un 53 % y, que a nivel regional, el mayor descenso se observó en Cuyo (69 %) y el menor en el Noreste argentino (35 %) (Bronberg *et al.*, 2011). Cabe mencionar que esta fuente no incluye las anencefalías interrumpidas por terminación selectiva de los embarazos (Tairou *et al.*, 2006), porque el aborto por esta causa es ilegal en la Argentina y son muy pocos los pedidos de interrupción prenatal por anencefalia que se plantean judicialmente.

Por otra parte, el reporte del RENAC, correspondiente a 78 hospitales de todas las provincias del país, que ingresaron progresivamente durante el período comprendido entre noviembre de 2009 y diciembre de 2011, informa que se examinaron 182.070 recién nacidos, de los cuales 3.234 presentaron anomalías congénitas estructurales mayores, calculándose una prevalencia de trisomía 18 de 1,32/10.000 RNV (IC: 0,62-2,01) (RENAC-Ar, 2012).

A través del caso presentado queremos valorar la importancia de la ecografía prenatal durante el primer trimestre. La detección precoz ecográfica de malformaciones fetales, sobre todo cuando coexiste más de una, nos debe de hacer sospechar la existencia de una cromosomopatía lo que obliga a hacer una evaluación diagnóstica intrauterina exacta para establecer la conducta a seguir y dar la información pre y postnatal adecuada. Los hallazgos ecográficos

forman parte del fenotipo de la trisomía 18, como lo confirmó el cariotipo fetal al practicar la amniocentesis.

Las anomalías cromosómicas han sido reportadas en 2,5 a 10,26% de fetos y recién nacidos con DTN (Drugan *et al.*, 1989; Hume *et al.*, 1996; Kennedy *et al.*, 1998; O'Reilly y Shields, 2000; Sepulveda *et al.*, 2004; Stoll *et al.*, 2007).

Las anomalías cromosómicas se presentan en 0,66 a 5,56% de los casos de anencefalia (Drugan *et al.*, 1989; Hume *et al.*, 1996; Kennedy *et al.*, 1998; Sepulveda *et al.*, 2004; Stoll *et al.*, 2007). Moore *et al.* (1988), en la serie de pacientes que recoge describe una frecuencia de DTN del 7%, y de onfalocelo del 5,9% en la trisomía 18. Snijders *et al.* (1995) encuentra una frecuencia de exonfalos u onfalocelo en el 17% de fetos con trisomía 18 ó 13, mientras que en los que no hay evidencia de estas trisomías era de 0,05%. Es decir que el riesgo de cromosomopatía en fetos con exonfalos es 340 veces mayor.

Varios estudios han demostrado que los DTN se presentan en 6-11% de casos de trisomía 18 (Moore *et al.*, 1988; Passarge *et al.*, 1966; Flannery y Kahler, 1986). La trisomía 18 se ha asociado con espina bífida, encefalocelo y anencefalia. La mayoría de los defectos del tubo neural reportados asociados con trisomía 18 son espina bífida. Ocasionalmente se han registrado encefalocelo y anencefalia. A nivel mundial son pocos los casos clínicos en que se han reportado anencefalías y/o encefalocelos asociados a trisomía 18 (Menashi *et al.* 1977, Merrild *et al.* 1978, Nisani *et al.* 1981, Ramos *et al.* 1985, Seller, *et al.* 2004, Chen 2005).

Hasta donde tenemos conocimiento no se tienen registros de anencefalia asociada a trisomía 18 en Argentina, siendo nuestro caso clínico el primero descrito en nuestro país.

Se considera que las aneuploidías, y en concreto la trisomía 18, está presente con mayor frecuencia en los casos en los que existe una anencefalia, y máxime si hay anomalías congénitas múltiples (Hume *et al.*, 1996).

Durante el segundo trimestre se han utilizado distintos parámetros predictivos como método de *screening* para la trisomía 18, como el estriol no conjugado, la AFP, HCG, combinados con la edad materna, siendo el primero el que mejor valora el riesgo (Palomaki *et al.*, 1995).

El incremento de los niveles de alfa-fetoproteína sérica materna (MS-AFP) se ha asociado con ciertas anomalías morfológicas del feto como defectos de la pared abdominal (onfalocelo, gastrosquisis, eventración completa), defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida, encefalocelo) y otras malformaciones (teratoma sacro coxígeo) (Gremm *et al.*, 1997). Niveles superiores a 2 MOM (múltiplos de

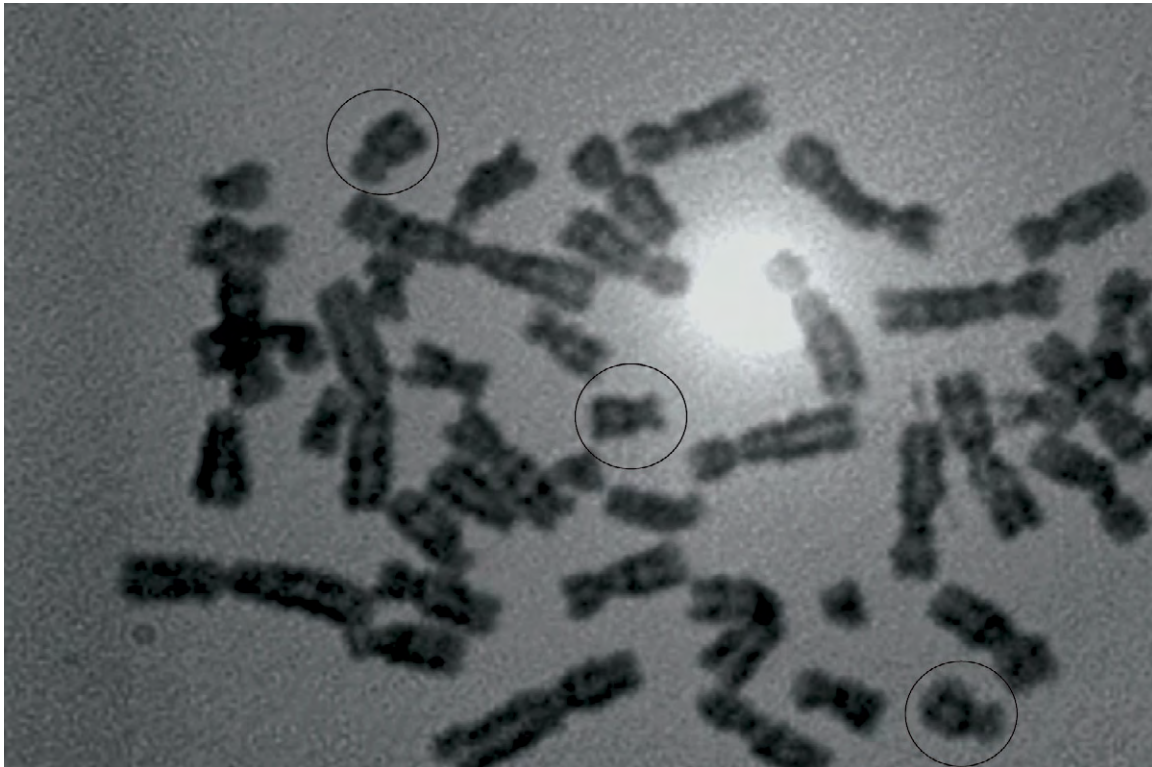


Figura 1. Microfotografía de una Metafase obtenida a partir del cultivo del líquido amniótico del feto analizado. Aumento 1000 x. Los tres círculos encierran los tres cromosomas 18.

la mediana) de AFP sérica o AFP en líquido amniótico (LA-AFP) serían indicadores de anomalías morfológicas en el feto. La determinación de la actividad positiva de acetilcolinesterasa en el líquido amniótico es todavía más específica.

La relación existente entre los niveles altos de AFP y los defectos del tubo neural, se sospechó 30 años atrás, cuando Brock *et al.* (1976) informaron de anencefalia y espina bífida con niveles altos de AFP antes y después de la semana 24 de gestación. Entre las semanas 8 y 13 de gestación se dan cambios muy rápidos en los niveles de AFP en el líquido amniótico por lo que es muy difícil la interpretación clínica de esta medición y muy dependiente del cálculo de la edad gestacional de la paciente (Wathen, 1993). Solamente un 2% de las AFP elevadas están relacionadas con malformaciones fetales, fundamentalmente con defectos del tubo neural (Moína *et al.*, 2001).

Además una tercera parte de las pacientes con la primera muestra elevada tendrá un valor normal en la segunda determinación (Verpyck *et al.*, 1999). La AFP no es un marcador diagnóstico ni específico de los DTN u otras malformaciones congénitas, y su valor debe ser interpre-

tado junto con los resultados de otros análisis bioquímicos en el suero materno, ecografía, etc., con el fin de optimizar el diagnóstico prenatal, disminuyendo así las posibilidades de falsos positivos y negativos. La determinación de la AFP en el líquido amniótico es un método confiable para la detección de un posible DTN u otra anomalía congénita pero la amniocentesis conlleva un riesgo de daño fetal y no puede ser usada para un programa de tamizaje. Utilizando los marcadores anteriormente expuestos se puede seleccionar aquellos casos en los cuales es necesario realizarles una amniocentesis.

Históricamente, las anomalías del sistema nervioso central fueron el primer grupo de malformaciones fetales que se detectaron por ecografía prenatal. La anencefalia fue la primera anomalía fetal en diagnosticarse por este método (Hendricks *et al.*, 1988); suele realizarse entre las semanas 11 y 12, aunque hay informes de casos diagnosticados desde la octava semana.

Ahora bien el estudio ecográfico nos permite apreciar éstas malformaciones antes de que los resultados analíticos estén disponibles. Nuestro planteamiento es poder realizar un diagnóstico ecográfico exacto basándonos en las imágenes

visualizadas. Es aquí donde se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades nosológicas que cursan con varias anomalías morfológicas asociadas: extrofia cloacal, ectopia cordis o pentalogía de Cantrell, síndrome de Wiedemann Beckwith, anomalías del tallo corporal y síndrome de brida amniótica (Gremm *et al.*, 1997).

Finalmente el síndrome de banda amniótica requiere la visualización de láminas o bridas amnióticas que se unen al feto y que son las causantes de las anomalías fetales presentes: anencefalia, gastrosquisis, onfalocele, extrofia vesical y en miembros desde anillos constrictivos a amputaciones de miembros o dedos. El cariotipo es normal. Hay casos descritos en el que se combina éste síndrome con la pentalogía de Cantrell y exencefalia (Bognoni y Quartuccio, 1999; Schuppler *et al.*, 1994; Peer *et al.*, 1993).

Por lo expuesto, en etapas tempranas de la gestación el tamizado sistemático ecográfico nos proporciona una atractiva posibilidad en la detección de anomalías estructurales congénitas. El diagnóstico ecográfico de estos síndromes malformativos podría realizarse por la minuciosa y repetida inspección de la cabeza y cuerpo fetal en cortes longitudinal y transversal durante el primer trimestre. La amniocentesis es aconsejable siempre que se aprecien varias anomalías asociadas, como en el caso que nos ocupa, para el estudio del cariotipo fetal, y decidir con todo ello, la conducta a seguir en función del pronóstico y la severidad de las anomalías encontradas.

CONCLUSIONES

Ante la detección de DTN en un feto o en un recién nacido, es muy importante determinar si éstos se presentan aislados o formando parte de un cuadro polimalformativo o un síndrome, ya que el asesoramiento a la familia sobre el riesgo de repetición va a ser muy distinto. Pero, además, porque las alternativas para la prevención van a ser también diferentes. Así, si el DTN es aislado, se debe ofrecer a la mujer una suplementación periconcepcional con ácido fólico en sus siguientes gestaciones. Por el contrario, si el DTN es parte de un síndrome, en nuestro caso una trisomía 18, el riesgo de repetición del síndrome no se altera aunque la mujer siga un tratamiento con ácido fólico. Por ello, consideramos sumamente importante reconocer aquellos casos en los que los DTN son parte del espectro clínico de manifestación del síndrome, para poder ofrecer una información adecuada a la familia.

BIBLIOGRAFÍA

- Babcook C.J., Goldstein R.B., Filly R.A. (1995) Prenatally detected fetal myelomeningocele: is karyotype analysis warranted? *Radiology* 194: 491-494.
- Bassuk A., Kibar Z. (2009) Genetics Basis of Neural Tube Defects. *Semin. Pediatr. Neurol.* 16: 101-110.
- Besio M., Besio F. (2008) Estatuto ontológico y ético del feto anencefálico: Una perspectiva filosófica. *Rev. Med. Chile* 136: 183-188.
- Bognoni V., Quartuccio A. (1999) First-trimester sonographic diagnosis of Cantrell's pentalogy with exencephaly. *J. Clin. Ultrasound.* 27: 276-278.
- Botto L.D., Moore C.A., Khoury M.J., Erickson J.D. (1999) Neural-tube defects. *N. Engl. J. Med.* 341: 1509-1519.
- Brock D.J.H. (1976) Prenatal diagnosis-chemical methods. *Br. Med. Bull.* 32: 16-20.
- Bronberg R., Alfaro E., Chaves E., Dipierri J. (2009) Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Argentina: análisis del quinquenio 2002-2006. *Arch. Argent. Pediatr.* 107: 203-211.
- Bronberg R., Alfaro E., Chaves E., Andrade A., Gili J., López Camelo J., Dipierri J. (2011) Mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina. Análisis espacial y temporal (1998-2007). *Arch. Argent. Pediatr.* 109: 117-123.
- Bronsteen R. (2000) Anomalías del Sistema Nervioso Central. En: Malone J. (Ed.) *Clínicas de Perinatología: Anomalías Congénitas*. McGraw-Hill Interamericana, México, pp. 807-829.
- Calvo E. (2008) Fortificación con ácido fólico y defectos del tubo neural. *Arch. Argent. Pediatr.* 106: 291-292.
- Campbell R.L., Dayton D.H., Sohal G.S. (1986) Neural tube defects: A review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects. *Teratology* 34: 171-187.

- Carter P.E., Pearn J.H., Bell J., Martin N., Anderson N.G. (1985) Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin. Genet.* 27: 59-61.
- Chen C.P. (2005) Central nervous system anomalies associated with fetal trisomy 18. *Prenat. Diagn.* 25: 419-421.
- Cook R.J., Erdman J.N., Hevia M., Dickens B.M. (2008) Prenatal management of anencephaly. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 102: 304-308.
- Dipierri J.E., Ocampo S.B. (1985) Anencefalia en la Provincia de Jujuy (República Argentina). *Mendeliana* 7: 49-55.
- Drugan A., Johnson M.P., Dvorin E., Moody J., Krivchenia E.L., Schwartz D., Evans M.I. (1989) Aneuploidy with neural tube defects: another reason for complete evaluation in patients with suspected ultrasound anomalies or elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Fetal Ther.* 4: 88-92.
- Drugan A. (2001) Detección sistemática de defectos del tubo neural. En: Evans M. (Ed.) *Clínicas de Perinatología: Pruebas para detectar alteraciones metabólicas y genéticas.* McGraw-Hill Interamericana, México, pp. 267-275.
- Flannery D.B., Kahler S.G. (1986) Neural tube defects in trisomy 18. *Prenat. Diagn.* 6: 97-99.
- Gremm B., Sohn C., Beldermann F., Bastert G. (1997) Increased AFP in maternal serum as an indication for invasive diagnosis. *Zentralbl Gynakol* 119: 560-566.
- Groisman B., Bidondo M.P., Barbero P., Gili J.A., Liascovich R. (2013) RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch. Argent. Pediatr.* 111: 484-494.
- Harmon J.P., Hiatt A.K., Palmer C.G., Golichowski A.M. (1995) Prenatal ultrasound detection of isolated neural tube defects: is cytogenetic evaluation warranted? *Obstet. Gynecol.* 86: 595-599.
- Hendricks S.K., Cyr D.R., Nyberg D.A. (1988) Exencephaly: clinical and ultrasonic correlation to anencephaly. *Obstet. Gynecol.* 72: 898-901.
- Hume R.F., Drugan A., Reichler A., Lampinen J., Martin L.S., Johnson M.P., Evans M.I. (1996) Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects. *Am. J. Med. Genet.* 61: 171-173.
- Kennedy D., Chitayat D., Winsor E.J.T., Silver M., Toi A. (1998) Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am. J. Med. Genet.* 77: 317-321.
- Kinsman S.L., Johnston M.V. (2007) Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B., Stanton B.F. (Eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 592.
- Langman J. (1976) *Embriología Médica.* Editorial Interamericana, 3ª ed., México.
- López-Camelo J.S., Orioli I.M., Dutra M., Nazer-Herrera J., Rivera N., Ojeda M.E., Canessa A., Wettig E., Fontannaz A.M., Mellado C., Castilla E.E. (2005) Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am. J. Med. Genet. A.* 135: 120-125.
- Main D.M., Mennuti M.T. (1986) Neural tube defects: issues in prenatal diagnosis and counselling. *Obstet. Gynecol.* 67: 1-16.
- Martínez J.M., Antolín E., Borrell A., Puerto B., Casals E., Ojuel J., Fortuny A. (1997) Umbilical doppler velocimetry in fetuses with trisomy 18 at 10-18 weeks' gestation. *Prenat. Diagn.* 17: 319-322.
- Menashi M., Ornoy A., Cohen M.M. (1977) Anencephaly in trisomy 18: related or unrelated? *Teratology* 15: 325-328.
- Merrild U., Schiøler V., Christensen F., Wolny E., Edeling C.J. (1978) Anencephaly in trisomy 18 associated with elevated alpha-1-fetoprotein in amniotic fluid. *Hum. Genet.* 45: 85-88.

- Moína M.J., Cárdenas M., Agramunt G., Venta R., Alvarez F.V. (2001) Utilidad de la alfafetoproteína sérica materna como parámetro de riesgo del embarazo. *Prog. Obstet. Ginecol.* 44: 252-260.
- Moore C.A., Harman J.P., Padilla L.M., Castro V.B., Weaver D.D. (1988) Neural tube defects and omphalocele in trisomy 18. *Clin. Genet.* 34: 98-103.
- Nicolaides K.H., Snijders R.J., Gosden C.M., Berry C., Campbell S. (1992) Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 340: 704-707.
- Nisani R., Chemke J., Cohen-Ankori H., Nissim F. (1981) Neural tube defects in trisomy 18. *Prenat. Diagn.* 1: 227-231.
- O'Reilly G.C., Shields L.E. (2000) Karyotyping for isolated neural tube defects: a report of two cases. *J. Reprod. Med.* 45: 950-952.
- PAHO/CDC/MOD/UNICEF/INTA (2003) Flour fortification with iron, folic acid and vitamin B12. Regional Meeting Report, Santiago, Chile.
- Palomaki G.E., Haddow J.E., Knight G.J., Wald N.J., Kennard A., Canick J.A., Saller D.N.Jr., Blitzer M.G., Dickerman L.H., Fisher R. (1995) Risk-based prenatal screening FOR trisomy 18 USING ALPHA-fetoprotein, unconjugated o estriol AND human chorionic gonadotropin. *Prenat. Diagn.* 15: 713-723.
- Passarge E., True C.W., Sueoka W.T., Baumgartner N.R., Keer K.R. (1966) Malformations of the central nervous system in trisomy 18 syndrome. *J. Pediatr.* 69: 771-778.
- Peer D., Moroder W., Delucca A. (1993) Prenatal diagnosis of the pentalogy of Cantrell combined with exencephaly and amniotic band syndrome. *Ultraschall Med.* 14: 94-95.
- Ramos C., Palacios S., Ayuso C., Sanchez Cascos A. (1985) Prenatal diagnosis in a fetus with anencephaly and trisomy 18. *An. Esp. Pediatr.* 23: 278-280.
- RENAC-Ar: Registro Nacional de Anomalías Congénitas en Argentina. Reporte Anual 2012. Datos de los años 2009-2011. Ministerio de Salud de la Nación (<http://www.anlis.gov.ar/cenagem/wp-content/uploads/2013/11/REPORTE-2012.pdf>).
- Rodriguez J.I., García M., Morales C., Morillos A., Delicado A. (1990) Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *Am. J. Med. Genet.* 36: 513-516.
- Ruoslahti E., Tallberg T., Seppala M. (1966) Origin of proteins in amniotic fluid. *Nature* 212: 841-843.
- Schmidt W., Kubli F. (1982) Early diagnosis of severe congenital malformations by ultrasonography. *J. Perinat. Med.* 10: 233-241.
- Schuppler U., Weisner D., Schollmeyer T., Grillo M., Franz W. (1994) Combination of Cantrell pentalogy and amniotic band syndrome: a case report. *Zentralbl Gynakol* 116: 115-119.
- Seller M.J. (1995) Neural tube defects, chromosome abnormalities and multiple closure sites for the human neural tube. *Clin. Dysmorphol.* 4: 202-207.
- Seller M.J. (2004) A trisomy 2 fetus with severe neural tube defects and other abnormalities. *Clin. Dysmorphol.* 13(1):25-7
- Sepulveda W., Corral E., Ayala C., Be C., Gutierrez J., Vasquez P. (2004) Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects: prenatal identification with ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 23: 352-356.
- Sherod C., Sebire N.J., Soares W., Snijders R.J., Nicolaides K.H. (1997) Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14 week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 10: 387-390.
- Shields L.E., Carpenter L.A., Smith K.M., Nghiem H.V. (1998) Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: is it practical in the early second trimester? *J. Ultrasound Med.* 17: 327-331.

- Snijders R.J.M., Holzgreve W., Cucklie H., Nicolaides K.H. (1994) Maternal-age specific risks for trisomies at 9-14 weeks gestation. *Prenat. Diagn.* 14: 543-552.
- Snijders R.J., Brizot M.L., Faria M., Nicolaides K.H. (1995) Fetal exomphalos at 11 to 14 weeks of gestation. *J. Ultrasound Med.* 14: 569-574.
- Stoll C., Alembik Y., Dott B. (2007) Associated malformations in cases with neural tube defects. *Genet. Couns.* 18: 209-215.
- Tairou F., De Wals P., Bastide A. (2006) Validity of death and stillbirth certificates and hospital discharge summaries for the identification of neural tube defects in Quebec City. *Chronic. Dis. Can.* 27: 120-124.
- Verpyck E., Degree S., Hellot M.F., Descargues G., Philippe C., Labadie G. (1999) Amniotic fluid alpha-fetoprotein is not a useful biological marker of pregnancy outcome. *Prenat. Diag.* 19: 1031-1034.
- Wathen N.C. (1993) Alphafetoprotein levels in amniotic fluid from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 100: 380-382.

