

REPORTE DE CASO

Trisomía 13 y sus alteraciones placentarias. Reporte de caso

MERCEDES OLAYA CONTRERAS,¹ ANA ZARANTE²

Resumen

Las alteraciones cromosómicas son una importante causa de muerte en humanos. Su diagnóstico cuenta con nuevas herramientas que están cada vez más al alcance y permiten correlacionar los hallazgos de los estudios fetales y placentarios; sin embargo, no en todas las instituciones de salud colombianas se cuenta con tales recursos. Se reporta un caso de trisomía 13, corroborada por hibridación fluorescente in situ (FISH) y se analizan las manifestaciones histológicas encontradas en la placenta, la cual sí puede ser estudiada de manera rutinaria.

Palabras clave: trisomía, FISH, placenta.

Title: Trisomy 13 and its Placental Alterations. Case Report

Abstract

Chromosome alterations are a major cause of death in humans; diagnosis is now aided by new technology which allows for cross checking on fetal and placental studies. Although many Colombian medical institutions have inadequate access to this technology, we are able to report on a case of Trisomy 13 in which diagnosis was carried out with Fluorescence in situ hybridization (FISH) and the histologic manifestations of the placenta were analyzed following routine procedures.

Key words: Trisomy, FISH, placenta.

1 Profesora asistente. Médica patóloga-patología pediátrica perinatal, Pontificia Universidad Javeriana- Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, Colombia.

2 Médica residente de Genética Médica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Instituto de Genética Humana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 20/09/2011.

Revisado: 12/11/2011.

Aceptado: 16/05/2012

Introducción

La trisomía 13 es una de las más comunes en los recién nacidos, pues es la tercera cromosomopatía en frecuencia después de la trisomía 21 y la trisomía 18. Esta cromosomopatía afecta múltiples sistemas, incluidos el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular, por lo que su pronóstico es desfavorable, con una pobre sobrevivencia: 10% en el primer año [1].

Es posible diagnosticar las alteraciones cromosómicas mediante un análisis citogenético con cariotipo, que es el patrón de referencia (*gold standard*) tanto para el diagnóstico prenatal como posnatal; sin embargo, para esta técnica es necesario un cultivo celular para aislar cromosomas en metafase, lo que requiere más tiempo. Actualmente, se cuenta con técnicas rápidas como la hibridación fluorescente in situ (FISH), útil en situaciones clínicas especiales como el diagnóstico prenatal, cuando el tejido solo se ha preservado en parafina o cuando se necesita un diagnóstico inmediato para pronóstico e intervenciones médicas. La ventaja de este método es que no requiere el cultivo de las células y se realiza tanto en células en metafase o interfase. En el presente caso el diagnóstico se logró mediante la técnica de FISH [2].

Sin embargo, en algunos países la semiología genética aplicada a los recién nacidos o en la patología fetal durante

las autopsias, al igual que el examen placentario, siguen siendo necesarios y, en algunas ocasiones, la única opción.

Presentamos el reporte de caso de una bebé con trisomía 13, diagnosticada clínicamente y corroborada por FISH, en quien se evidenciaron cambios histológicos característicos en la placenta consecuentes con el diagnóstico, los cuales queremos difundir, a fin de que sea una herramienta más, disponible desde la patología.

Reporte de caso

El caso corresponde a una bebé recién nacida en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario de San Ignacio, fruto del tercer embarazo de una mujer de 28 años de edad con antecedente de aborto temprano previo, quien se realizó controles prenatales. Durante ecografía obstétrica se evidenció labio y paladar hendido, cardiopatía, polidactilia y agenesia del cuerpo calloso, compatible con cromosomopatía. El parto fue por cesárea programada a las 37 semanas. Se obtuvo una recién nacida con un peso de 2415 gramos y una talla de 45 centímetros. En el momento del nacimiento se observó un cordón umbilical bivascular.

En el examen físico inicial se observó: lesión en sacabocado en región parieto-occipital del cuero cabelludo, de aproximadamente un centímetro; hipotelorismo ocular; pestañas largas;

microtia grado I con aparente estenosis de conducto auditivo externo bilateral; fisura labiopalatina completa bilateral, y polidactilia postaxial pediculada de implantación en la falange proximal, presente en las cuatro extremidades (figuras 1 y 2).



Figura 1. Polidactilia en el pie



Figura 2. Lesiones "en sacabocado" en el cuero cabelludo

Se realizaron las maniobras básicas de adaptación neonatal e ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonata-

les para estudio y manejo por evidencia de múltiples malformaciones. La resonancia magnética nuclear cerebral evidenció agenesia del cuerpo calloso. El ecocardiograma mostró doble salida del ventrículo derecho, comunicación interventricular subaórtica grande de 10 mm de diámetro con cabalgamiento del 100%, comunicación interauricular tipo *ostium secundum* de 10 mm, conducto arterioso permeable grande de 3 mm, vena cava superior izquierda con dilatación del seno coronario, hipertensión pulmonar moderada secundaria y adecuada función biventricular.

Para el diagnóstico de la paciente, dados los hallazgos en el examen físico, se decidió realizar FISH interfásico en la sangre periférica, enviando sondas para los cromosomas 13, 18, 21 y X, donde se observaron tres señales para los marcadores del cromosoma 13, compatibles con trisomía del cromosoma 13. También se corroboró el sexo femenino.

La paciente presentó episodios de bradicardia asociados a desaturaciones de duración variable, con recuperación espontánea. Posteriormente, presentó bradicardia progresiva y persistencia de desaturación, la cual no mejoró con el aumento de aporte de oxígeno por cánula nasal. Finalmente, tuvo asistolia y paro cardiorrespiratorio. No se realizaron maniobras avanzadas de reanimación dado el diagnóstico de base, el pronóstico vital y funcional de la paciente.

El Departamento de Patología recibió una placenta ovalada de 331 gramos (percentil 15) que, como hallazgos macroscópicos, presentó un cordón umbilical con dos vasos y además hiperenrollado (índice de enrollamiento de 0,61 con control de 0,07-0,3). En el examen microscópico se observaron vellosidades coriales edematizadas, con bordes circinados y patrón vascular anómalo, asociado con villitis crónica (figuras 3 y 4).

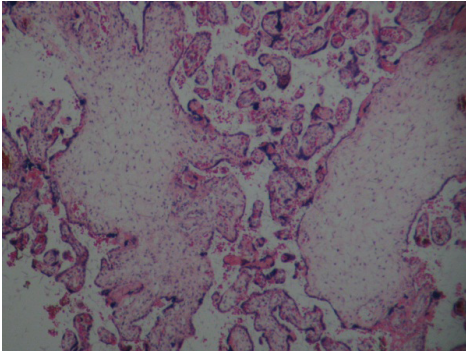


Figura 3. Hematoxilina-eosina 10x: vellosidades coriales hidrópicas, de bordes circinados y depósitos de sales cálcicas

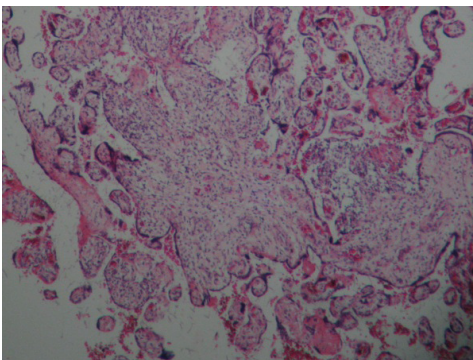


Figura 4. Hematoxilina-eosina 10x: áreas de villitis crónica

Discusión

La trisomía 13 la describió por primera vez, en 1657, Thomas Bartholin; sin embargo, solo hasta 1960 Klaus Patau fue el primero en reconocer que se debía a la presencia de un cromosoma extra en el par 13, por lo que también es conocido como síndrome de Patau [3]. Este cromosoma extra altera el curso normal del desarrollo y es el responsable de las múltiples malformaciones craneofaciales, cardíacas, urogenitales y neurológicas.

El síndrome de Patau o trisomía 13 tiene una incidencia que varía de 1:5000 a 1: 9500 nacidos vivos (NV). Es la tercera trisomía más frecuente entre los NV y muestra una leve predilección por el sexo femenino sobre el masculino 1:0,8, respectivamente [1,3].

La mayoría de estos embarazos terminan en abortos espontáneos y representan aproximadamente el 1% de estos [4]. El 75% de los casos presenta trisomía 13 universal o libre, el 5-10% son debidos a traslocaciones usualmente no balanceadas, dentro de las cuales la más frecuente es la traslocación robertsoniana 13;14, y menos de un 2% son mosaicos [5,6].

Dentro de las posibles causas de la trisomía se asocia la edad materna avanzada secundaria a una alteración o no disyunción materna durante la meiosis I en un 90% de los casos. El riesgo para embarazos a término a los 40 años se

estima entre 1:2000 a 1:2638; mientras que para embarazos a término en mujeres de 20 años es de 1:42 423 [7]. Un 10% de los casos se deben a alteraciones en la mitosis, de origen paterno [1].

En cuanto al diagnóstico prenatal, es posible realizarlo mediante FISH o cariotipo en biopsia de vellosidades coriales en la semana once o amniocentesis en la semana quince de gestación. Debido a la alta frecuencia de malformaciones mayores, estas se pueden detectar por medio de ecografía obstétrica hasta en un 43% de los casos [4].

La supervivencia promedio de los pacientes con trisomía 13 es de aproximadamente una semana, y solo un 5-10% sobreviven al año de vida. Este alto índice de mortalidad es derivado de las malformaciones mayores, en su mayoría del sistema nervioso central y del cardiorrespiratorio [4,8]. Los pacientes que presentan un rango de vida mayor, a menudo, tienen un cariotipo que muestra trisomía 13 en mosaico, es decir, la alteración se produjo en la mitosis, y no está presente en la totalidad de las células del individuo.

El riesgo de recurrencia suele ser menor de 0,5%, y se ha observado que la ocurrencia de la alteración de trisomía 13 aumenta el riesgo de otras aneuploidias en gestantes mayores, para una próxima gestación [1].

El fenotipo más frecuente se caracteriza por retardo del crecimiento intrauterino, graves malformaciones en el sistema nervioso central (holoprosencefalia, arrinencefalia y convulsiones), con subsecuente alteración del desarrollo psicomotor en aquellos pacientes que sobreviven [1]. En la cabeza y la cara se pueden encontrar: microftalmia o anoftalmia (60-70%) o aplasia cutis (*scalp defects*), que se define como una condición caracterizada por la ausencia congénita de áreas de piel en zonas de localización variable, principalmente en el cuero cabelludo. También presentan glabella prominente, hipertelorismo ocular, implantación baja de pabellones auriculares, labio fisurado con paladar hendido o sin este (80%), cardiopatías congénitas (de las cuales las más frecuentes son comunicación interauricular o comunicación interventricular), defectos en las extremidades (como acortamientos), polidactilia postaxial (que afecta frecuentemente las cuatro extremidades) u onfalocelo y hemangiomas, que se pueden encontrar en diversas localizaciones [9].

Lo anterior tiene excepción en los casos de pacientes con mosaicismo, en quienes la afectación del fenotipo y el compromiso cognitivo están dados por el porcentaje de células somáticas afectadas.

La placenta, formada de las mismas divisiones celulares que dan origen al

feto, muestra también cambios histológicos, los cuales pueden ser muy prominentes en abortos tempranos, menores de la sexta semana [10]. Los grandes cambios morfológicos en los niños sugieren trastornos cromosómicos y también pueden sugerirlos cambios morfológicos en la placenta, como contorno vellositario irregular, grandes e irregulares espacios vasculares estromales y presencia de invaginaciones del trofoblasto intermedio. Estos cambios pueden estar mezclados con vellosidades de tamaño normal [10,11].

Otro patrón observado es el de vellosidades avasculares con menor grado de edema y estroma mixomatoso invadido por grandes células del trofoblasto [10,12]. Estos hallazgos, sin embargo, no son patognomónicos de alguna trisomía. Ambos patrones carecen característicamente de proliferación del trofoblasto, propia de las enfermedades trofoblásticas gestacionales, como las molas.

Se han reconocido otras alteraciones placentarias relacionadas con trastornos cromosómicos, como la morfología vellositaria hidrópica, con inclusiones de trofoblasto, cisternas y bordes circinados [13]. Estos cambios, tan cercanos a los de las molas, deben distinguirse, así mismo, de la displasia mesenquimal, una entidad poco reconocida, pero eventualmente asociada con trisomía 13 [14]. En esta, el edema vellositario es severo y reconocido macroscópicamente, al dar el

aspecto de mola. El bajo peso placentario también se ha asociado con las trisomías 13 y 18 en comparación con otras, como trisomía 21, monosomía X y placentas normales [13].

Igualmente, las alteraciones en el cordón umbilical pueden verse en cromosomopatías. El enrollamiento anormal se ha relacionado con varios eventos, aunque con resultados diferentes en los estudios: algunos relacionan el hiperenrollamiento con muerte fetal [15]; mientras que otros, además de la muerte fetal, lo relacionan significativamente con parto pretérmino moderado y severo (menores de 28 y de 34 semanas de gestación, respectivamente), iatrogénico, pH umbilical arterial $<7,05$, anomalías fetales cromosómicas o estructurales, trombosis de vasos placentarios fetales, hipoxia/isquemia fetal crónica y bajo peso para la edad gestacional [16].

Los cordones hipoenrollados se han asociado con tinción de meconio, partos intervenidos, APGAR bajo, alteraciones en el pH fetal y anomalías cromosómicas [15]. También la presencia de solo dos vasos en el cordón se ha relacionado con las alteraciones cromosómicas. Las malformaciones fetales más frecuentes que se presentan junto con la arteria umbilical única son las de las vías urinarias, seguidas de los trastornos cromosómicos, y luego suelen ser vistas en niños con restricción del crecimiento intrauterino. La presencia de un solo vaso

funicular se relaciona con aumento de la mortalidad perinatal y mayor número de “accidentes del cordón” [17-19].

Secundario a las alteraciones del cordón, puede darse la vasculopatía trombótica fetal, la cual, por sí misma, es una causa de morbilidad fetal, poco conocida y, por ello, poco diagnosticada, relacionada con muerte neonatal y fetal y también con pobre pronóstico neurológico en los niños afectados [20]. Tal entidad está constituida por todas las patologías que afectan la perfusión fetal, incluidas las tromboembólicas [21], originadas en una coagulopatía fetal o en obstrucciones del cordón umbilical.

El patrón de las trombosis refleja la localización de la obstrucción: cuando se observan en el plato corial o en las vellosidades madre, se infiere una obstrucción en el cordón. Los factores predisponentes son los conocidos para todas las trombosis (tríada de Virchow), como son la estasis, el daño endotelial y la hiperviscosidad sanguínea; por ello los factores que reducen la velocidad del flujo sanguíneo se han asociado con esta entidad, como el hiperenrollamiento del cordón umbilical, circulares del cordón en el cuello o en otra áreas del cuerpo, estrecheces en el diámetro del cordón [21] e inserciones anormales del cordón en la placenta, como velamentosa o marginal.

Otros factores, como las condiciones uterinas, se han implicado, como el oligoamnios y anomalías anatómicas del útero, ya que predisponen a compresiones del cordón contra el cuerpo fetal o contra el útero [22]. Así mismo, la mionecrosis secundaria a la presencia de meconio, migración leucocitaria en corioamnionitis, daño secundario a inflamación crónica en villitis [21] predisponen a trombosis por alteración endotelial. Condiciones de hiperviscosidad pueden verse en diabetes y reacciones leucemoides maternas [13]. En algunos casos se ha observado villitis crónica concomitante con trastornos cromosómicos [23].

En este caso, vimos una alteración del cordón umbilical tanto en el número de vasos como en el aumento de los enrollamientos, además de la morfología característica de las vellosidades en las cromosomopatías.

Estos cambios morfológicos descritos de manera aislada pueden sugerir el diagnóstico de alteración cromosómica, aun en restos de legrado endometrial postaborto, y alertar a los médicos tratantes para el adecuado abordaje del futuro obstétrico de la paciente, en especial en quienes no sea posible la realización de estudios citogenéticos. Los hallazgos descritos son útiles para dar una aproximación diagnóstica y, de esta manera, brindar una asesoría genética a los padres y familiares.

Referencias

1. Firth HV, Hurst JA. Oxford desk reference: clinical genetics. Oxford: Oxford University Press; 2005.
2. Feldman B, Aviram-Goldring A, Evans MI. Interphase FISH for prenatal diagnosis of common aneuploidies. In: Fan YS. *Methods in molecular biology*. Vol. 204. New York: Humana Press; 2002. p. 219-41.
3. Jones KL. Chromosomal abnormality syndromes. En: *Smith's recognizable patterns of human malformation*. New York: Elsevier; 2006. p. 18-9.
4. García NV, Chávez C, Miranda del Olmo H. Un caso de trisomía 13 con una cardiopatía compleja. *Rev Mex Pediatr*. 2003;70(3):139-42.
5. Chen H. *Atlas of genetic diagnosis and counseling*. Totowa (New Jersey): Human Press; 2006. p. 985-7.
6. Boyd P, Keeling J. Congenital abnormalities and the examination of the fetus following prenatal suspicion of congenital abnormality. In: Keeling J. *Fetal and neonatal pathology*. 3th ed. London: Springer; 2001. p. 111-52.
7. Sepúlveda W, Dezerega V, Be C, Sánchez J, Gutiérrez J, Carstens E. Trisomía 13: diagnóstico citogenético prenatal y hallazgos ultrasonográficos. *Rev Chil Ultrason*. 1999;2(1):23-7
8. Kapur R, Siebert J. Chromosomal abnormalities. In: Stocker T, Dehner L, Husain A. *Pediatric pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 72-93.
9. Duarte AC, Menezes AIC. Patau syndrome with a long survival: a case report. *Genet Mol Res*. 2004;3(2):288-92.
10. Kraus F, Redline R, Gersell D, Nelson M, Dicke J. Abortion, stillbirth, and intrauterine fetal Death. In: *Placental pathology*. 1st ed. Washington, DC: American Registry of Pathology (AFIP); 2004. p. 207-28.
11. Arizawa M, Nakayama M. Pathological analysis of the placenta in trisomies 21, 18 and 13. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1992 Jan;44(1):9-13.
12. Chen CP. Placental abnormalities and preeclampsia in trisomy 13 pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;48(1):3-8.
13. McFadden D. First and second trimester pregnancy loss. In: Stocker J, Dehner L, Husain A. *Pediatric pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 56-71.
14. Müngen E, Dundar O, Muhcu M, Haholu A, Tunca Y. Placental mesenchymal dysplasia associated with trisomy 13: sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2008 Sep;36(7):454-6.
15. Predanic M, Pemi S, Chasen S, Baergen R and Chervenak F. Ultrasound evaluation of abnormal umbilical cord coiling in second trimester of gestation in association with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):387-94.
16. De Laat M, Van Alderen E, Franx A, Visser G, Bots M et al. The umbilical coiling index in complicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130:66-72.
17. Kaplan C. Umbilical cord. In: *Color atlas of gross placental pathology*. 2nd ed. New York: Springer; 2007. p. 25-44.
18. Sankaran S. Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009; 23(6):765-77.

19. Mu S, Lin C, Chen Y, Sung T, Bai C et al. The perinatal outcomes of asymptomatic isolated single umbilical artery in full-term neonates. *Pediatr Neonatol.* 2008;49:230-3.
20. McDonald D, Kelehan P, Mcmenamin J, Gorman W, Madden D, Tobbia I, Mooney E. Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy. *Hum Pathol.* 2004 Jul;35(7):875-80.
21. Roberts DJ. Placental pathology, a survival guide. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Apr;132(4):641-51.
22. Boyd TK, Redline RW. Pathology of the placenta. In: Gilbert-Barnes E. *Potter's pathology of the fetus, infant and child.* Second edition. Vol 1. New York: Mosby-Elsevier; 2007. p. 645-94.
23. Gaba AR, Anderson GJ, VanDyke DL, Chason JL. Alobar holoprosencephaly and otocephaly in a female infant with a normal karyotype and placental villitis. *J Med Genet.* 1982 Feb;19(1):78.

Correspondencia

Mercedes Olaya Contreras
olaya.m@javeriana.edu.co