

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE ÁVILA

Marcadores ecográficos en la detección del síndrome de Down

Ultrasound markers in the detection of Down's syndrome

Carlos Alberto Castaño Lam^I, Alfredo LLambias Peláez^{II}, Dania Espinosa Lazo^{III}.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Down es el resultado de la triplicación del material genético derivado del cromosoma 21. Aproximadamente 94 % de los casos se originan a partir de la ausencia de disyunción en la primera meiosis. En los últimos años el desarrollo tecnológico de la ultrasonografía de alta resolución y su empleo en el examen de la anatomía fetal han permitido describir múltiples marcadores genéticos de cromosopatías en el feto, especialmente la trisomía 21.

Objetivo: presentar un caso que ilustra la utilidad de la detección prenatal de marcadores ecográficos del síndrome de Down.

Presentación del caso: paciente de 35 años y 20 semanas de gestación a cuyo feto se le detectó, en el ultrasonido prenatal, cardiopatía grave, enfermedad que afecta a 40-50 % de los fetos con trisomía 21. Por ello se procedió a la búsqueda ultrasonográfica de otros marcadores ecográficos del síndrome de Down. De acuerdo a los hallazgos ultrasonográficos identificados y los criterios diagnósticos la pareja recibió asesoría multidisciplinaria en el Centro Provincial de Genética Médica, y decidió la interrupción electiva de la gestación. Mediante el examen anatomopatológico del feto se confirmó la presencia de los hallazgos identificados en el ultrasonido prenatal.

Conclusiones: aunque el estudio citogenético se considera el método definitivo para el diagnóstico prenatal de cromosopatías, la alta sensibilidad de la ecografía permite detectar marcadores consistentes con síndrome de Down. Esta pudiera ser una alternativa para evitar la realización de procedimientos invasivos como la amniocentesis genética o biopsia corial en embarazadas de alto riesgo.

Palabras clave: SÍNDROME DE DOWN/diagnóstico por imagen, DEFECTOS DE LA ALMOHADILLA ENDOCÁRDICA, SÍNDROME DE DOWN/MARCADORES GENÉTICOS, INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome is the result of the triplication of genetic material derived from chromosome 21. Approximately 94% of the cases originate from the absence of disjunction in the first meiosis. In recent years the technological development of high resolution ultrasonography and its use in the examination of fetal anatomy have allowed the description of multiple genetic markers of chromosomal abnormalities in the fetus, especially trisomy 21.

Objective: to present a case that illustrates the usefulness of prenatal detection of echographic markers of Down syndrome.

Case presentation: a patient aged 35 years and 20 weeks gestation whose fetus was detected in prenatal ultrasound, severe heart disease, a disease that affects 40-50 % of fetuses with trisomy 21. Therefore, ultrasonographic search of other echographic markers of Down syndrome was carried out. According to the identified ultrasonographic findings and the diagnostic criteria, the couple received multidisciplinary advice at the Provincial Center of Medical Genetics, and decided on the elective interruption of the pregnancy. The anatomopathological examination of the fetus confirmed the presence of the findings identified in the prenatal ultrasound.

Conclusions: although the cytogenetic study is considered the definitive method for the prenatal diagnosis of chromosopathies, the high sensitivity of the ultrasound allows the detection of markers consistent with Down syndrome. This could be an alternative to avoid carrying out invasive procedures such as genetic amniocentesis or corial biopsy in pregnant women at high risk.

Keywords: DOWN SYNDROME/diagnostic imaging, ENDOCARDIAL CUSHION DEFECTS, DOWN SYNDROME/GENETIC MARKERS, CASE REPORTS.

- I. Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- II. Especialista de Primer y Segundo Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- III. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el síndrome de Down es la más frecuente de las enfermedades genéticas causadas por aberraciones cromosómicas.⁽¹⁾ En Cuba es la causa congénita más común de retardo mental grave, con una frecuencia de presentación de 0,9/1 000 nacidos vivos, lo que justifica la búsqueda constante de métodos más sensibles de diagnóstico prenatal.⁽²⁾

En los últimos años se han descrito múltiples marcadores sonográficos de cromosopatías en el feto,⁽³⁾ especialmente de la trisomía 21. Entre ellos se incluyen presencia de pliegue nucal, acortamiento de huesos largos, pielectasia ligera, hiperecogenicidad intestinal, quistes de plexo coroideo, hipoplasia de la falange media del quinto dedo, ausencia o hipoplasia del hueso nasal y ángulo frontomaxilar.⁽⁴⁾ La presencia de una malformación fetal aumenta de forma considerable la probabilidad de feto aneuploide. Cada cuadro malformativo se asocia a una incidencia variable de anomalías cromosómicas. La variación depende de si se trata de una malformación aislada o si se combina con otros marcadores.^(5,4)

Aunque mediante la ultrasonografía no es posible diagnosticar fetos con aneuploidias, sí resulta útil como modalidad de pesquijaje adicional para este diagnóstico al permitir detectar hallazgos fenotípicos característicos y malformaciones comunes asociadas a estas. De ahí que el objetivo de este trabajo sea presentar un caso que ilustra la utilidad de la detección prenatal de marcadores ecográficos del síndrome de Down

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 35 años y 20 semanas de gestación. Como parte de su seguimiento por el Programa Materno Infantil se le realizó un ultrasonido en el que se detectó en el feto una malformación cardiovascular grave, consistente en un defecto de septación auriculoventricular tipo canal completo. Teniendo en cuenta la relación de esta enfermedad cardiovascular con algunas aneuploidias, especialmente con el síndrome de Down, se procedió a la detección mediante ultrasonido de marcadores sonográficos propios de este.

Mediante la ultrasonografía se detectaron múltiples marcadores positivos de trisomía 21 en el feto: pliegue nucal aumentado, clinodactilia del quinto dígito de la mano, separación del primer y segundo dedos del pie, ausencia de hueso nasal, protrusión de la lengua, perfil plano, quiste del plexo coroideo y canal auriculoventricular con ausencia de la cruz del corazón (figuras 1-8).



Figura 1. Pliegue nucal aumentado, observable en la imagen ecográfica y en el propio feto.



Figura 2. Hipoplasia de la falange media del quinto dedo y clinodactilia, observables en la imagen ecográfica.



Figura 3. Separación del primer y segundo dedos del pie (Sandal Gap) en el feto, y visible también en la imagen ultrasonográfica.



Figura 4. Obsérvese la ausencia del hueso nasal. Compárese con el aspecto del feto en la figura 5, donde se aprecia la depresión del puente nasal.



Figura 5. Aumento del tamaño de la lengua en el feto. Nótese en la imagen de ultrasonido la protrusión de la lengua a través de los labios.



Figura 6. Existe un aumento del ángulo frontomaxilar, lo que resulta en un perfil plano. Véase el perfil fetal en la figura 1.



Figura 7. Quiste del plexo coroideo, de 8 mm.



Figura 8. Defecto de septación atrioventricular, tipo canal completo. Es evidente la ausencia de la cruz del corazón.

La pareja fue informada de estos hallazgos, recibió asesoría multidisciplinaria por el colectivo del Centro Provincial de Genética Médica, y decidió la interrupción electiva de la gestación. Mediante el examen anatomopatológico del feto se confirmó la presencia de todos los marcadores positivos de síndrome de Down detectados en el ultrasonido prenatal.

DISCUSIÓN

El síndrome de Down es la enfermedad de causa cromosómica más frecuente, asociada con retardo mental grave.⁽¹⁾ El desarrollo de las tecnologías de ultrasonido y la calidad de los equipos empleados posibilitan el estudio de diferentes marcadores relacionados con varios tipos de cromosopatías, principalmente la trisomía 21.

Se denominan marcadores ecográficos aquellos signos ecográficos que, aunque no constituyen una malformación fetal en sí mismos –ya que se trata de variantes de la normalidad–, se encuentran más frecuentemente en los fetos afectados de alguna anomalía cromosómica que en aquellos euploides.⁽⁴⁾ El primer marcador descrito hace más de dos décadas fue el pliegue nucal (figura 1), en el segundo trimestre de la gestación. La medición se debe de realizar entre las 15 y 21 semanas. Un valor ≥ 6 se considera patológico. Benacerraf⁽⁶⁾ en su estudio encontró una sensibilidad de 46 % para la detección de síndrome de Down, con 0,1 % de tasa de falsos positivos. Bromley y cols. encontraron resultados similares.⁽⁷⁾

De los fetos con trisomía 21, 60 % presentan hipoplasia de la falange media del quinto dedo (0,59) (figura 2), cuando el valor normal es 0,85. Esta hipoplasia puede estar asociada con clinodactilia o superposición del quinto dígito sobre el cuarto.⁽⁸⁾ También se puede observar la separación entre el primer y segundo dedos del pie (figura 3).

Con frecuencia se observan anomalías faciales en los fetos con trisomía 21. A partir del año 1886 se considera la hipoplasia nasal (figura 4) uno de los signos de este síndrome. El hueso nasal puede estar ausente, o hipoplásico cuando su medida es $< 2,5$ mm.⁽⁸⁾ Vintzileos y cols.⁽⁹⁾ realizaron un estudio retrospectivo para este marcador y encontraron una sensibilidad de 41 % y una especificidad de 100 % para la detección prenatal de trisomía 21. De ahí que se considere un marcador ideal en el ultrasonido del segundo trimestre del embarazo. Similar resultado obtuvieron Iraola y cols.⁽¹⁰⁾

El ángulo frontomaxilofacial es otro marcador. Este está aumentado durante el segundo trimestre del embarazo, por lo que al realizar la ultrasonografía se puede detectar un perfil plano (figura 6), característico del fenotipo de individuos con trisomía 21. También posible observar macroglosia (figura 5), típica de esta enfermedad.⁽⁵⁾

Los quistes de los plexos coroideos (figura 7) son pequeños quistes cuyo tamaño puede variar de 2,5-10 mm. Pueden ser únicos o múltiples, unilaterales o bilaterales, su curso es asintomático y desaparecen de forma espontánea a las 26 semanas. Cuando aparecen aislados no tienen significación patológica, pero si se encuentran asociados a dos o más marcadores es necesario

realizar un examen minucioso, pues entonces pueden comportarse como marcadores de cromosopatías.⁽⁸⁾ En el estudio de Iraola y cols.⁽¹⁰⁾ se encontraron quistes del plexo coroideo en 60 % de los marcadores ultrasonográficos de gestaciones de trisomía 21, representando 7,7 % de la muestra.⁽¹⁰⁾

El canal auriculoventricular (figura 8) es una cardiopatía grave consistente en un defecto del tercio superior del tabique interventricular, del tercio inferior del tabique interauricular y de las inserciones valvulares mitral y tricúspide. Estas tres anomalías traen como consecuencia un defecto de septación entre las aurículas y los ventrículos,^(8,5,4) cardiopatía congénita que con mayor frecuencia se relaciona (50 % de los casos) con el síndrome de Down⁽¹¹⁾.

CONCLUSIONES

Aunque el estudio citogenético se considera el método definitivo para el diagnóstico prenatal de cromosopatías, la alta sensibilidad de la ecografía permite detectar marcadores consistentes con síndrome de Down. Esta pudiera ser una alternativa para evitar la realización de procedimientos invasivos como la amniocentesis genética o biopsia corial en embarazadas de alto riesgo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diag Prenatal* [Internet]. Jun 2013 [citado 23 Mar 2016];24(2):57-72. Disponible en: <http://apps.wiley.com/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=S2173412712001059&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>
2. Borbolla Vacher L, García Martínez DA. *Genética Médica*. En: Colectivo de autores. *Pediatría*. Tomo 1 [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 277-310. [citado 19 Mar 2016]. Disponible en: http://gsdl.bvs.sld.cu/PDFs/Coleccion_Pediatria/pediatria_iv/completo_ped_iv.pdf
3. Borrell A, Borobio V, Bennisar M. Guía clínica diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas y monogénicas: estimación de riesgos [Internet]. Barcelona: Hospital Clínic de Barcelona; 2015 [citado 12 Mar 2016]. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_fetal/diagn%F3stico%20prenatal.pdf
4. Carrera Maciá JM, Kurjak A. *Ecografía en diagnóstico prenatal*. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
5. Oliva Rodríguez JA. *Ginecología y Obstetricia: Ultrasonografía fetal, obstétrica y ginecológica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
6. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Abr 1985 [citado 12 Mar 2016];151(8):1078-9. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(85\)90385-0/pdf](https://www.ajog.org/article/0002-9378(85)90385-0/pdf)
7. Bromley B, Shipp TD, Lyons J, Groszmann Y, Navathe RS, Benacerraf BR. What is the importance of second-trimester "soft markers" for trisomy 21 after an 11- to 14-week aneuploidy screening scan? *J Ultrasound Med* [Internet]. Oct 2014 [citado 23 Mar 2016];33(10):1747-52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.7863/ultra.33.10.1747>
8. Narbona Arias I, Blasco Alonso M, Lanzat Trujillo J, González Mesa E, Sáez Lara E. Marcadores

ecográficos de cromosomopatías del 2º trimestre. Aplicación práctica [Internet]. Granada: Hospital Universitario "Virgen de las Nieves"; 2012 [citado 23 Mar 2016]. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2012_mmf_08_marcadores2trimestre.dr_narbona.pdf

9. Vintzileos AM, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high risk population. *Obstet Gynecol* [Internet]. May 2003 [citado 23 Mar 2016];101(5 Pt 1):905-8.
10. Iraola Varela S, Pérez de Zayas K, Pimentel Benítez HI, Cruz Morales M, Fernández de Lastre ML. Marcadores ultrasonográficos como signos predictivos de cromosomopatías en el período fetal precoz. *Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [Internet]. May 2016 [citado 12 Mar 2016]M;41(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/download/691/pdf/279>
11. Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Nov 1994 [citado 23 Mar 2016];171(5):1282-6. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(94\)90148-1/pdf](https://www.ajog.org/article/0002-9378(94)90148-1/pdf)

Recibido: 21 de febrero de 2017

Aprobado: 26 de junio de 2017

Dr. Carlos Alberto Castaño Lam
Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"
Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200
Correo electrónico: lam@ali.cav.sld.cu