

TRISOMÍA 18 (SÍNDROME DE EDWARDS)

A Pérez Aytés

Servicio de Neonatología y Consulta de Dismorfología y Asesoramiento Genético/Reproductor.
Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Pérez Aytés A, Trisomía 18 (síndrome de Edwards). Protoc diagn ter pediatri. 2010;1:96-100.

CONCEPTO

Es un síndrome polimalformativo, consecuencia de un imbalance cromosómico. Su frecuencia se ha calculado en 1/6.000 nacidos vivos y constituye el tercer síndrome cromosómico más frecuente tras el s. Down y la microdelección 22q11. Se da en todas las razas y zonas geográficas. Es más frecuente en madres de edad avanzada: A partir de los 35 años la frecuencia aumenta progresivamente desde 1/2.500 nacidos vivos a los 36 años hasta 1/500 a los 43.

ETIOLOGÍA:

Trisomía de toda o gran parte del cromosoma 18. El 95-96% de casos corresponden a trisomía completa producto de no-disyunción, siendo el resto trisomía por traslocación. La trisomía parcial y el mosaicismo para trisomía 18 suelen presentar un fenotipo incompleto, con ausencia de algunas de las anomalías típicas del s. de Edwards, aunque en algunos casos el fenotipo completo, típico, de trisomía 18 puede darse asociado a mosaicismo. No se ha identificado una región cromosómica única, crítica, responsable del síndrome aunque parece que es necesaria la duplicación de dos zonas, 18q12-21 y 18q23 para que se produzca el fenotipo típico de s. de Edwards, con una zona, 18q12.3-q21.1 con fuerte influencia en el retraso mental.

CLÍNICA:

- Retraso de crecimiento pre y postnatal* (Peso medio al nacer: 2.340 g).
- Nacimiento postérmino*.
- Panículo adiposo y masa muscular escasa al nacer.
- Hipotonía inicial que evoluciona a hipertonía*.
- Craneofacial: microcefalia*, fontanelas amplias, occipucio prominente* con diámetro bifrontal estrecho, defectos oculares (opacidad corneal, catarata, microftalmia, coloboma de iris), fisuras palpebrales cortas, orejas displásicas* de implantación baja*, micrognatia*, boca pequeña, paladar ojival, labio/paladar hendido.
- Extremidades: mano trisómica* (posición de las manos característica con tendencia a puños cerrados, con dificultad para abrirlos, y con el segundo dedo montado sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto), uñas de manos y pies hipoplásicas*, limitación a la extensión (>45°) de las caderas*, talón prominente* con primer dedo del pie corto y en dorsiflexión, hipoplasia*

*Anomalías más frecuentes que han demostrado su utilidad en el diagnóstico clínico.

plasia/aplasia radial, sindactilia 2^o-3^{er} dedos del pie, pies zambos.

- Tórax-abdomen: mamilas hipoplásicas, hernia umbilical y/ó inguinal, espacio intermamilar aumentado, onfalocele.
- Urogenital: testes no descendidos, hipoplasia labios mayores con clítoris prominente, malformaciones uterinas, hipospadias, escroto bifido.
- Malformaciones reno-urológicas: riñón en herradura*, ectopia renal, hidronefrosis, duplicidad ureteral, riñón poliquístico.
- Cardiovascular: cardiopatía congénita* presente en 90% o más de los casos (comunicación interventricular con afectación valvular múltiple*, conducto arterioso persistente, estenosis pulmonar, coartación de aorta, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, arteria coronaria anómala).
- Tracto gastrointestinal: divertículo de Meckel*, páncreas ectópico*, fijación incompleta del colon*, ano anterior, atresia anal.
- Sistema nervioso central: hipoplasia/aplasia de cuerpo calloso, agenesia de *septum pellucidum*, circunvoluciones cerebrales anómalas, hidrocefalia, espina bifida.
- Piel: cutis marmorata, hirsutismo en espalda y frente.

*Anomalías más frecuentes que han demostrado su utilidad en el diagnóstico clínico.

- Signos radiológicos: esternón corto* con núcleos de osificación reducidos*, pelvis pequeñas, caderas luxadas.

DIAGNÓSTICO

Demostración, en el estudio citogenético, de trisomía del cromosoma 18.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente puede plantearse con:

- Trisomía 13 (síndrome de Patau): holoprosencefalia con fisura labial central, fisura palatina, frente en declive, microftalmia, coloboma iris, hipotelorismo, puente nasal prominente, ulceraciones tipo aplasia cutis en cuero cabelludo, cuello corto, uñas estrechas e hiperconvexas, polidactilia en manos y pies, mamilas hipoplásicas, pies “en mecedora”, talón prominente, hemangiomas capilares, dextrocardia.

En este caso el cariotipo será determinante para el diagnóstico definitivo (trisomía 13 en el s. de Patau).

- Secuencia de acinesia fetal (síndrome Pena-Shokeir I o s. de Moessinger): polihidramnios, movilidad fetal escasa, cordón umbilical corto, hipertelorismo, fisura palatina, contracturas articulares múltiples (camptodactilia, pies zambos...), hipoplasia pulmonar, testes no descendidos, pliegues de flexión palmo-plantares hipoplásicos, escasa movilidad posnatal. Es una entidad heterogénea, con múltiples causas. El cariotipo es normal, aunque en algunos casos se asocia

a anomalías cromosómicas poco frecuentes. Deben investigarse anomalías neuromusculares (La biopsia muscular puede mostrar cambios degenerativos musculares específicos de alguna enfermedad neuromuscular concreta, pero en muchos casos los cambios son inespecíficos).

EVOLUCIÓN

La mortalidad es del 60% en la primera semana de vida y alcanza el 94-95% entre el primer y segundo año de vida. Los casos con supervivencia mas allá del primer-segundo año suelen sobrevivir más tiempo (la tasa de mortalidad en los supervivientes es del 2% a los 5 años de vida). Las niñas presentan mayor tasa de supervivencia. Esta información es importante para los padres y para los pediatras ya que existe aún la idea preconcebida de que un recién nacido con trisomía 18 en el 100 % de casos vivirá muy poco tiempo (escasos días). En los últimos años se han publicado series de trisomía 18 con cifras medias de supervivencia a corto plazo ligeramente mas prolongadas y muy relacionadas con la aplicación de terapia intensiva en el periodo neonatal, sin embargo la mortalidad hacia los 2 años de vida se mantiene superior al 90%.

Las causas principales de fallecimiento suelen ser: cardiopatía congénita, apneas, y neumonía. Muchos de los fallecimientos se relacionan con complicaciones secundarias a hipertensión pulmonar severa.

Problemas más frecuentes en los supervivientes:

- Dificultades en la alimentación: la mayoría necesitarán alimentación por sonda. Pue-

de ser necesario recurrir a la gastrostomía. No obstante algunos consiguen tomar bien el biberón, y se ha conseguido lactancia materna en casos aislados. Muy pocos serán capaces de comer solos.

- Escoliosis: puede afectar mucho la calidad de vida de los supervivientes. No parecen ser de utilidad los aparatos ortopédicos, lo mejor y más cómodo es usar almohadones o respaldos de madera que se coloca en la cuna ó en el carrito para modificar la postura del niño.
- Estreñimiento: precisarán enemas.
- Infecciones: neumonía, otitis media, e infecciones urinarias.

Desarrollo cognitivo y motor e Información a los padres

Los afectados de trisomía 18 presentan importante retraso psicomotor. En un grupo de supervivientes con edad media cronológica de 8 años, la edad de desarrollo media fue de 6.8 meses. Existe gran variabilidad en el desarrollo físico y psíquico, y en los casos con supervivencia a medio-largo plazo se observan reacciones que contrastan con la idea general que existe sobre estos niños. Hay casos en que los padres ya notaron a los pocos meses que era capaz de sonreír y otros no lo notaron hasta los 8 años. Algunos supervivientes han llegado a usar cuchara y/o vaso en el segundo año de vida. En la Asociación SOFT hay un caso con 24 años de edad. Aunque son capaces de llegar a andar con ayuda, no hay ninguno que haya conseguido andar sólo, sin ayuda. Por término medio son capaces de andar con ayuda hacia los 3 años y medio. También se ha observado, en casos con supervivencia prolonga-

da, que pueden llegar a ser capaces de utilizar 4 o 5 palabras lo que les permite cierto grado de comunicación con los padres.

Asesoramiento genético

La trisomía 18 suele darse de forma aislada en familias por otra parte normales. En estos casos el riesgo de recurrencia estimado es del 0,55%. En los casos de trisomía por traslocación, los padres deben ser remitidos a un servicio de genética para estudio citogenético. Es más frecuente en madres de edad avanzada: A partir de los 35 años la frecuencia aumenta progresivamente desde 1/2.500 nacidos vivos a los 36 años hasta 1/500 a los 43. En mujeres de edad >35 años, o con hijo anterior con trisomía 18 debe ofrecerse amniocentesis genética en los siguientes embarazos.

Un reciente estudio sobre trisomía 18 en mosaico (Tucker *et al.*, 2007) ha planteado la cuestión de si es recomendable realizar sistemáticamente cariotipo a los padres de todo recién nacido con trisomía 18. Esta cuestión se basa en el hecho de que varios casos de trisomía 18 en mosaico se diagnosticaron en adultos sin rasgos dismórficos llamativos ni retraso mental, siendo el motivo de realizar el estudio la presencia de un hijo con trisomía 18 completa o problemas tales como estudio de infertilidad, abortos de repetición ó estudio para donación de médula ósea. Dadas las importantes implicaciones para el asesoramiento genético y para otros riesgos de salud (fallo ovárico prematuro) del diagnóstico de mosaicismo 18, la recomendación actual debería ser hacer cariotipo a los padres de todo recién nacido con trisomía 18.

BIBLIOGRAFÍA

- Baty B, Blackburn B, Carey J. Natural history of trisomy 18 and 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival and recurrence risk. *Am J Med Genet.* 1994;49:175-88.
- Baty B, Jorde L, Blackburn B, Carey J. Natural history of trisomy 18 and 13: II. Psychomotor development. *Am J Med Genet* 1994;49:189-94.
- Boghosian-Sell L, Mewar R, Harrison W, Shapiro RM, Zackai EH, Carey J *et al.* Molecular mapping of the Edwards syndrome to two noncontiguous regions on chromosome 18. *Am J Hum Genet.* 1994;55:476-83.
- Carey J. Health supervision and anticipatory guidance for children with genetic disorders. *Pediatr Clin N Am.* 1992;39(1):25-53.
- Carey J. Introductory comments special section: Trisomy 18. *Am J Med Genet.* 2006;140A:935-64.
- Gardner RJM, Sutherland GR. Down syndrome, other full aneuploidies and polyploidy. En: Gardner RJM, Sutherland GR (eds.). *Chromosome abnormalities and genetic counselling.* New York: Oxford University Press Inc.; 1996. p. 252.
- Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet.* 1978;15:48-60.
- Hook EB. Chromosome abnormalities: prevalence, risks and recurrence. En: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (eds.). *Prenatal diagnosis and screening.* Edinurgh: Churchill Livingstone; 1992. p. 351-92.

- Jones KL. Trisomy 18 syndrome En: Jones KI (ed.). *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2006. p. 13-7.
- Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of Trisomy 18: Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet*. 2006;140A:937-44.
- Lin H-Y, Lin S-P, Chen Y-J, Hung H-Y, Kao H-A, Hsu C-H *et al*. Clinical characteristics and survival of Trisomy 18 in a Medical Center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet*. 2006;140A:945-51.
- Marion RW, Chitayat D, Hutcheon G, Neidich JA, Zackai EH, Singer LP *et al*. Trisomy 18 score: A rapid, reliable diagnostic test for trisomy 18. *J Pediatr*. 1988;113:45-8.
- Niedrist D, Riegel M, Acherman J, Schinzel A. Survival with Trisomy 18-Data from Switzerland. *Am J Med Genet*. 2006;140A:952-9.
- Root S, Carey J. Survival in Trisomy 18. *Am J Med Genet*. 1994;49:170-4.
- Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. Phenotypic spectrum of mosaic Trisomy 18: Two new patients, a literature review, and counselling issues. *Am J Med Genet*. 2007;143A:505-17.
- Van Dyke DC, Allen M. Clinical management considerations in long-term survivors with trisomy 18. *Pediatrics*. 1990;85:753-9