
Diagnóstico Prenatal II: Importancia de los marcadores ecográficos en el diagnóstico prenatal de cromosomopatías.

Minolfa Prieto-Carrasquero¹, Antonio Molero², Noé Carrasquero³, Alonso Del Villar⁴, Sandra González-Ferrer¹, Alicia Rojas¹, Jesús Brito⁵, René Mena⁵, Leonte González⁵, Frankie Pérez¹, Francisco Alvarez¹, Maribel Quintero¹ y Walevska Fulcado¹.

¹Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, ²Unidad de Ultrasonido, Policlínica Maracaibo, ³Fundación Venezolana de Neurocardiología, Hospital Universitario de Maracaibo, ⁴Laboratorio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico de Maracaibo y ⁵Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela.

Palabras clave: Diagnóstico prenatal, ecografía fetal, marcadores ecográficos, cromosomopatías.

Resumen. En la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia (UGM-LUZ), desde Enero-1993 hasta el presente, se viene desarrollando un Programa de Diagnóstico Prenatal (P-DxPN) donde se determinan los Factores de Riesgo Genético (FRG) de las parejas que solicitan asesoramiento genético prenatal y se realizan distintos procedimientos de DxPN que permiten el diagnóstico intrauterino de diferentes defectos congénitos. Uno de los procedimientos de DxPN utilizados es la Ecografía Fetal (EF). La EF es una técnica no invasiva de DxPN que permite el diagnóstico de gran parte de los síndromes dismorfogenéticos y en la actualidad, a través de la búsqueda de características específicas anormales fetales, pueden ser sospechadas algunas cromosomopatías. A estos hallazgos se les denomina "Marcadores Ecográficos de Cromosomopatías" (MEC). En un período de 3 años (Enero 93-Diciembre 96) han sido atendidas en el P-DxPN 321 gestantes y realizado 312 EF, resultando anormales 22 estudios, 17 con malformaciones fetales aisladas y 5 con MEC que sugirieron el diagnóstico de alguna cromosomopatía específica. Sólo 1 feto con una cromosomopatía estructural (46,XX,21q-) no pudo sospecharse por EF. Los objetivos de este trabajo son: 1) Reportar 5 pacientes con marcadores ecográficos sugestivos de anomalías citogenéticas y 2) Demostrar la utilidad de la EF en el

DxPN de cromosopatías. Estos reportes, nos hacen concluir que, la EF y la búsqueda de MEC, deben ser ofrecidas sistemáticamente a aquellas madres sin riesgos genéticos reconocibles, ya que son ellas las que representan el grupo mayoritario en cuanto a paridad y por ende, un número relativamente mayor de productos con defectos congénitos, de etiología cromosómica o no, los cuales en su mayoría pudieran detectarse por este método y permitir la selección de aquellas gestantes en quien se justificaría la práctica de métodos de DxPN invasivos.

Prenatal Diagnosis II: Importance of the echosonographic markers in the prenatal diagnosis of chromosomopathies.

Invest Clín 1998; 39(4): 257-272.

Key words: Prenatal diagnosis, fetal ecography, echosonographic markers, chromosomopathies.

Abstract. The Medical Genetic Unit of the University of Zulia (MGU-UZ) has developed a Prenatal Diagnosis Program (PDP) since January-1993, in which Genetic Risk Factors are determined in couples who request prenatal genetic counseling. In this program, different prenatal diagnostic procedures are performed to detect congenital defects during intrauterine life. One of these procedures is the Fetal Sonogram (FS). FS is a non invasive technique which permits the prenatal diagnosis of many genetic dysmorphic syndromes. Through the search of abnormal specific characteristics in the fetus, chromosomopathies may be suspected. These findings are named "Echosonographic Markers of Chromosomal Abnormalities" (EMCA). During three years (January-1993 to December-1996), patients attended in the PDP included 321 pregnant women in which 312 FS were performed. Abnormal outcomes were 22 (17 with isolated congenital malformations and 5 with EMCA). Only one fetus with chromosome abnormality (46,XX21q-) could not be detected by FS. The goals of this paper are: 1) to report 5 patients with sonographic markers suggestive of chromosomal abnormalities and 2) to show the FS usefulness in prenatal diagnosis of chromosomopathies. We conclude that, in the search of the EMCA the FS should be offered systematically to all pregnant women without recognizable genetic risk. They are the main group with optimal reproductive age and in consequence, with the possibility of having a relatively major number of conception outcomes with congenital defects, with or without chromosomal etiology. The majority of those defects can be detected by FS and could allow us to select the patients in which the use of an invasive prenatal diagnostic procedure could be justified.

Recibido: 9-6-97. Aceptado: 30-7-98.

INTRODUCCIÓN

El Diagnóstico Prenatal (DxPN) es una de las áreas primordiales dentro de la Genética Médica que ha permitido detectar enfermedades hereditarias y/o malformaciones congénitas (MC) heredables o no. En el grupo de las MC, las debidas a anomalías cromosómicas (AC) son sin duda, el grupo mejor definido, tanto en su etiología como en su cuadro clínico. Dentro de las AC, la trisomía 21, es la más frecuente en el hombre y causante del Síndrome de Down (SD), cuya incidencia ha sido reportada de 1 x 800 nacidos vivos, variando sustancialmente con la edad materna (1). Además, la secundan en frecuencia, las trisomías 18, 13 y la monosomía del cromosoma X, y todas ellas son susceptibles de ser diagnosticadas prenatalmente (2,3,4,5).

En Venezuela, según datos reportados por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) en 1.990, en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar se encontró una incidencia de SD de 1,02 x 1.000 nacimientos; y en el estado Zulia, a nivel de la Maternidad Castillo Plaza de Maracaibo y en el Hospital Pedro García Clara de Ciudad Ojeda, 1,13 y 1,40 x 1.000 nacimientos, respectivamente (6,7).

Asimismo, si analizamos que en nuestro país para 1.995, la población de sexo femenino con edades comprendidas entre 15 y 34 años fue de 3.850.843 (8); y se estima que la tasa esperada de mujeres

embarazadas dentro de este grupo sea de 20-25%, entonces la ocurrencia de SD para ese año fue de 1.083 nuevos casos.

Si bien la mayoría de las AC son susceptibles de DxPN, en la actualidad no se ha generalizado su detección rutinaria, ya que los programas desarrollados para tal fin se limitan sólo a la atención de parejas con riesgo para AC, debido por un lado, a que las técnicas diagnósticas utilizadas para la toma de muestras fetales (biopsia de vello corial, amniocentesis, cordocentesis) pueden resultar complicadas, costosas y en oportunidades hasta pueden alterar el curso normal de la gestación, el futuro de la madre y del producto; y por otro, porque hasta hace muy poco no habían sido identificados indicadores de AC.

Todo ello justifica la utilización a nivel de la población general de métodos que permitan identificar a aquellos productos de la concepción con AC, que por razones estadísticas ocurrirán en el grupo de mujeres en edad reproductiva óptima, y en las que no se hubiese justificado a priori la práctica de alguno de los procedimientos de DxPN invasivos. Una de estas pruebas de pesquisa es la ecografía fetal (EF), que permite la evaluación y medición de las estructuras fetales de forma más real que los rayos-X convencionales, y el diagnóstico del 90% de los defectos dismorfológicos mayores (9).

Hoy día, la EF es utilizada para la selección de mujeres embarazadas, cuyos fetos deben ser estudiados citogenéticamente debido a la

presencia de anomalías en las estructuras y/o biometría fetal, retardo del crecimiento intrauterino y dishidramnios.(10,11,12,13). A estas anomalías se les denomina "**marcadores ecográficos de cromosomopatías**" (MEC).

En la UGM-LUZ, desde 1993 se viene desarrollando un Programa de Diagnóstico Prenatal (P-DxPN), a través del cual se imparte asesoramiento genético adecuado a las parejas consultantes y se ofrece la oportunidad de conocer el estado de salud de su producto a través de diferentes técnicas de DxPN. La EF es uno de los métodos de diagnóstico utilizado. En un período de 3 años (Enero 1993-Diciembre 1996) han sido atendidas en el P-DxPN 321 gestantes y realizadas 312 EF, resultando anormales 22 de estos estudios, 17 con malformaciones fetales aisladas y 5 con MEC que sugirieron el diagnóstico de alguna cromosomopatía específica. Los objetivos de este trabajo son: 1) Reportar 5 pacientes con marcadores ecográficos sugestivos de AC, y 2) Demostrar la utilidad de la EF en el DxPN de cromosomopatías.

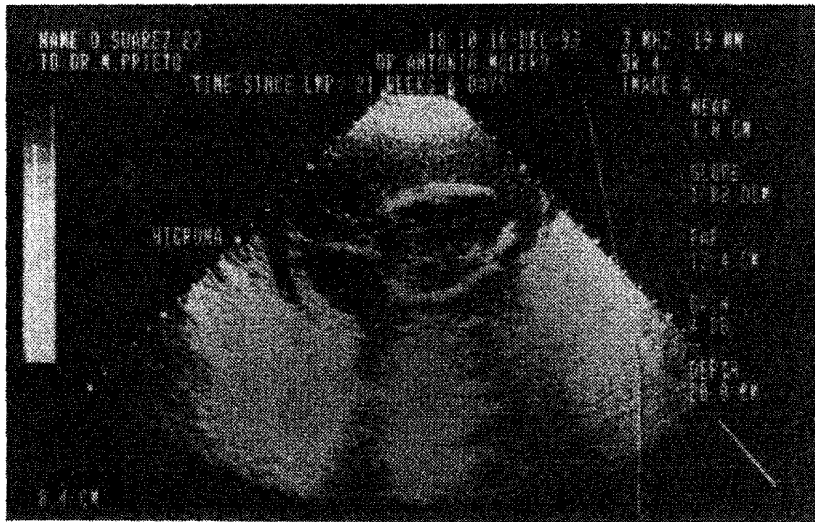
REPORTE DE CASOS

Paciente 1:

Paciente de 27a de edad, Gestación I, Para 0, con amenorrea de 20 semanas, quien es referida a consulta de DxPN de la UGM-LUZ, con un ecograma obstétrico que reportaba diagnóstico de Mielomeningocele Cervical y Linfedema. La historia clínica genética reveló que ambos inte-

grantes de la pareja tenían 27 y 23 años de edad, naturales de Maracaibo (Edo. Zulia), aparentemente sanos, no consanguíneos. Un sobrino materno de ella con antecedente de Diabetes Mellitus tipo I y otro con soplo cardíaco sin diagnóstico específico. Se solicitó EF, que reportó embarazo de 21 semanas de gestación, halo pericraneal, tumoración quística trabeculada en región cervical, aumento de volumen de manos y pies, DBP: 4,2 cm, DTA: 3,9 cm, CC: 17,3 cm, CA: 15,9 cm, DOF: 5,5 cm, LF: 3,4 cm, LH: 3,1 cm, LT: 3,1 cm. Oligoamnios moderado y retardo del crecimiento intrauterino simétrico. (Figs. 1a y 1b). En vista de estos signos, a la pareja se le sugirió: 1) Determinación de niveles séricos de alfafetoproteína materna (AFPSM) que reportó 17 ng/ml (cifras anormalmente elevadas, por encima de 2,5 múltiplos de la mediana, M.O.M); 2) Ecocardiograma fetal (EcF), donde se encontró una aurícula derecha dilatada, aurícula izquierda pequeña, foramen oval permeable, válvula tricúspide redundante y displásica, ventrículo derecho dilatado y el izquierdo disminuido de tamaño, septum interventricular intacto, grandes vasos normorelacionados, arteria pulmonar dilatada, aorta pequeña, y conducto arterioso permeable; y 3) Amniocentesis cuyo estudio citogenético reveló una fórmula 45,X en todas las metafases analizadas. En el asesoramiento genético a la pareja se le informó la presencia de un feto con Síndrome de Turner, la evolución y pronóstico de esta patología. Ellos

a)



b)

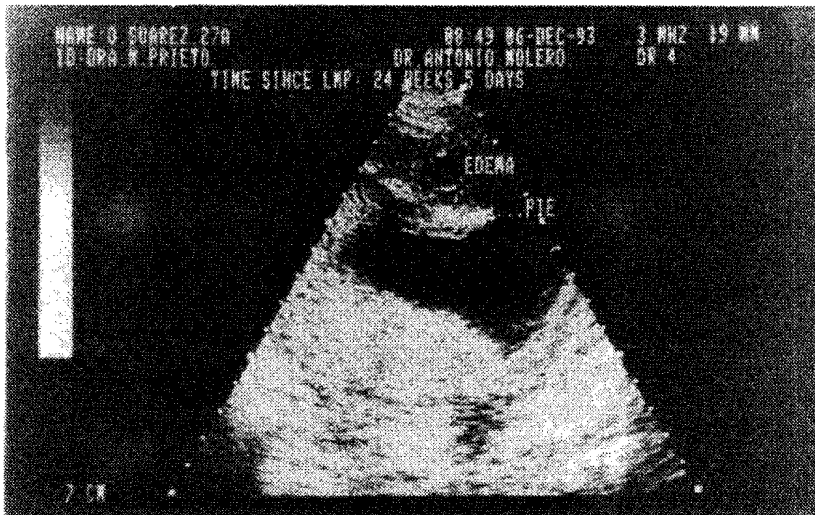


Fig 1. a) Obsérvese imagen ecográfica del polo cefálico y de tumoración quística trabeculada (higroma quística cervical).
 b) Vista ecográfica lateral del pie fetal donde se observa aumento de volumen En el dorso, sugestivo de edema a ese nivel.

decidieron continuar con el embarazo, pero a las 24 semanas de gestación ocurrió una interrupción espontánea por muerte fetal intraute-

rina. La anatomía patológica reveló: feto de sexo femenino, de 23 semanas de gestación aproximadamente, maceración grado III, higroma quís-

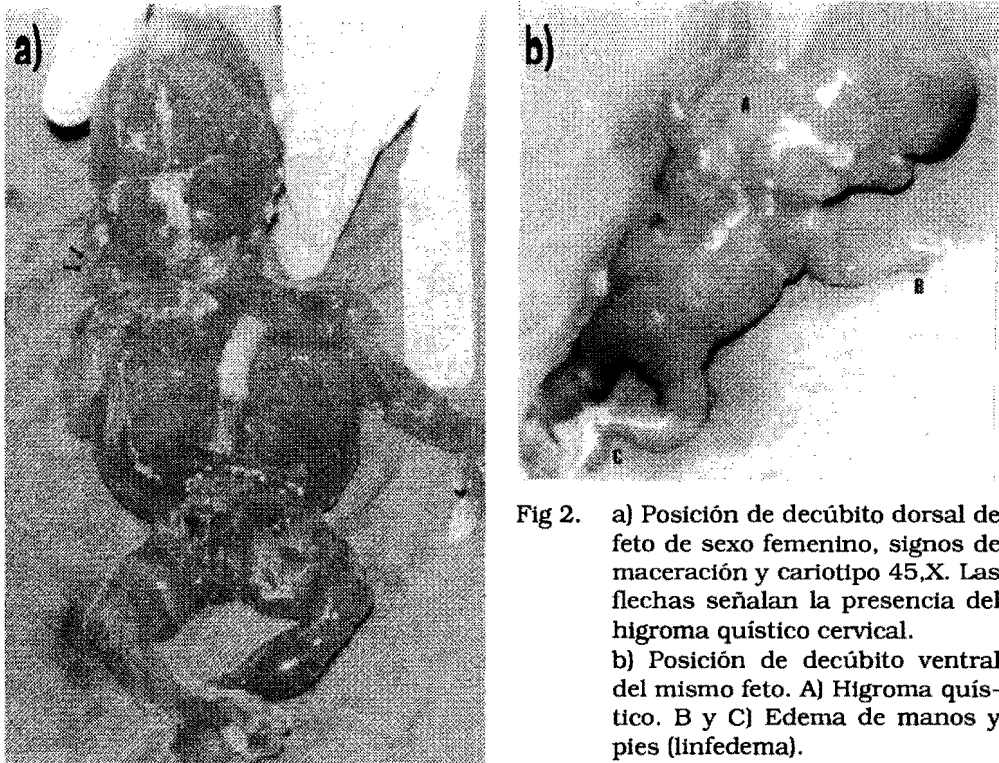


Fig 2. a) Posición de decúbito dorsal de feto de sexo femenino, signos de maceración y cariotipo 45,X. Las flechas señalan la presencia del higroma quístico cervical.
b) Posición de decúbito ventral del mismo feto. A) Higroma quístico. B y C) Edema de manos y pies (linfedema).

tico cervical trabeculado, linfedema generalizado, hipoplasia de cavidades cardíacas izquierdas, atelectasia pulmonar, ovarios hipoplásicos con algunos folículos primordiales y congestión renal bilateral. (Figs. 2a y 2b).

Paciente 2:

Se trató de una pareja consanguínea (primos hermanos), él de 36a. con hábitos alcohólico y tabáquico acentuados, y ella de 33a de edad y aparentemente sana. Antecedentes obstétricos de VI Gestas, V Paras, 1 muerte perinatal temprana debido a cardiopatía congénita. Sin antecedentes familiares a destacar. A las 22sg (FUR) consulta a nuestro

centro por hallazgo ecográfico de hidramnios moderado y onfalocele. Se realizó AFPSM que reportó 59,10 ng/ml (dentro de límites normales, a 1,5 M.O.M) y una EF que reveló: feto único de 20sg de acuerdo al DBP: 5,02 cm, DTA: 4,94 cm, CC: 18,5 cm, CA: 15,2 cm, LF: 3,09 cm, LH: 3,02 cm, LT: 2.81 cm, índice cefálico de 81%; polihidramnios moderado, en polo cefálico aumento de la cisterna magna (1,3 cm), probable agenesia del vérmix cerebeloso y dilatación del 3er. y 4to ventrículos; poli-dactilia en ambos pies, defecto en la pared abdominal compatible con onfalocele e hipoplasia renal bilateral. (Figs. 3a y 3b). Fue indicado un cariotipo en líquido amniótico que re-

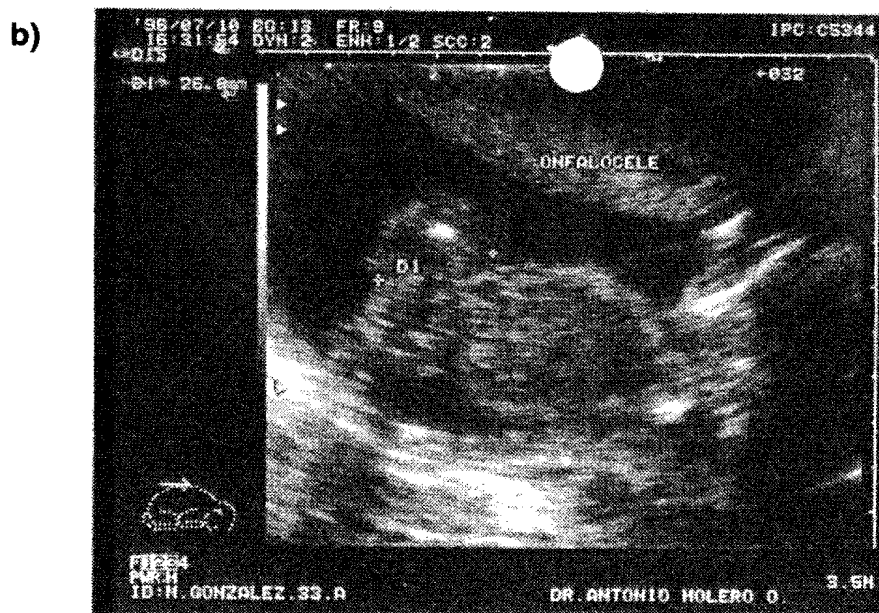
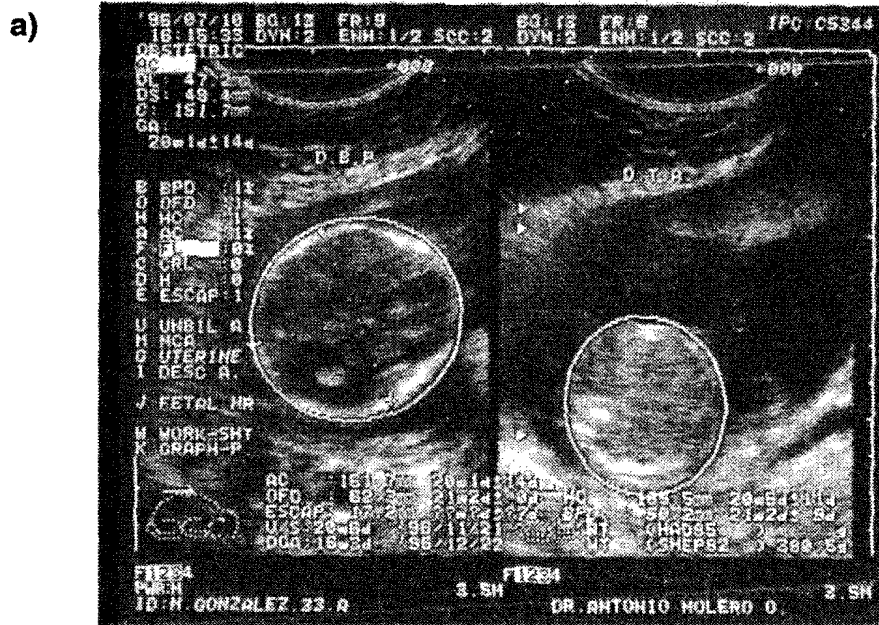


Fig 3. a) Obsérvese imagen ecográfica del polo cefálico fetal. Dilatación del 3er y 4to ventrículos cerebrales.
 b) Obsérvese imagen ecográfica de un corte abdominal fetal. Defecto de pared anterior abdominal (onfalocele).

portó una trisomía 18 libre (47,XY,+18) en todas las metafases analizadas. A las 26 s.g. se obtuvo por vía vaginal un feto masculino sin signos vitales y se corroboraron los signos antes reportados.

Paciente 3:

Gestante de 18 años de edad, Gesta I, Para 0; aparentemente sana. Pareja de 26a de edad y saludable. Una hermana de ella tuvo un mortinato polimalformado. La paciente fue referida a las 20 sg para asesoramiento genético prenatal. La EF mostró: útero gestante con feto único, DBP: 4,4 cm, compatible con 20 sg; DTA: 4,6 cm, CC: 16,5 cm, CA: 14,7 cm, DOF: 5,3 cm, LF: 3,8 cm, LH: 3,6 cm, LT: 3,6 cm, índice cefálico de 83%; en polo cefálico dilatación acentuada de los ventrículos laterales, más acentuada del lado derecho, imagen sugestiva de holoprosencefalia, defecto de la pared abdominal anterior compatible con onfalocoele, tumoración frontonasal (probosis), sin observación precisa de arcos orbitarios, ausencia de huesos propios de la nariz, polidactilia en las cuatro extremidades e hidramnios moderado (Figs. 4a y 4b). Se sugirió la amniocentesis y el cariotipo resultó 47,XY,+13 en todas las células estudiadas. La muerte fetal sobrevino espontáneamente 6 semanas después y la necropsia confirmó los hallazgos antes descritos.

Paciente 4:

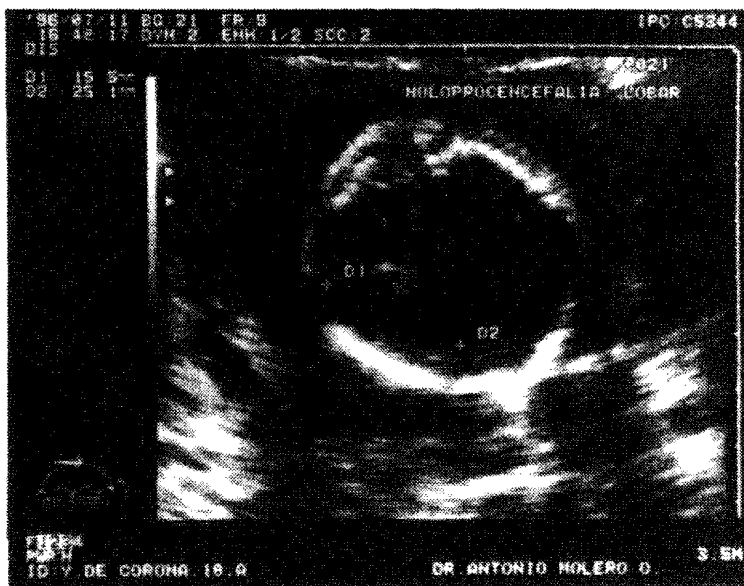
Se trató de una paciente de 32a de edad, Gesta III, Para II, saludable, sin nexos de consanguinidad

con su pareja, quien también era aparentemente sano y de 44a de edad. Historia familiar negativa. Referida a las 28 sg (FUR) para asesoramiento genético prenatal con un ecograma obstétrico que reportaba embarazo de 24 sg y retardo del crecimiento intrauterino. Le fue solicitada una EF que reveló la presencia de un feto único con DBP: 5,8 cm, DTA: 7,5 cm, CC: 19,7 cm, CA: 24,9 cm, LF: 5,5 cm, LH: 5,2 cm, LT: 4,7 cm; oligoamnios moderado, hidrocefalia generalizada, tumoración frontal compatible con probosis, órbitas oculares no visibles y polidactilia en ambas manos. El estudio ecocardiográfico fetal mostró probable interrupción del istmo aórtico, insuficiencia aórtica y derrame pericárdico leve. El cariotipo en fibroblastos del líquido amniótico fue 47,XX,+13 en todas las metafases. A las 30 sg se obtuvo un feto femenino cuya anatomía patológica reportó masa de aspecto tubular (etmocéfalo), ciclopi, polidactilia en ambas manos, conducto arterioso permeable, comunicación interventricular alta, atelectasia pulmonar bilateral, ausencia de cisura interhemisférica con cavidad ventricular única (holoprosencefalia), presencia de signos de migración neuronal y de los elementos de la glía y ausencia de malformaciones en otros sistemas (Figs. 5a y 5b).

Paciente 5:

Gestante de 43 años, III Gesta, II Paras, quien solicitó asesoramiento genético debido a edad materna avanzada y al antecedente de hija

a)



b)



Fig 4. a) Nótese en la imagen ecográfica, corte del polo cefálico fetal del Paciente 3, con dilatación única del sistema ventricular cerebral, sugestiva del diagnóstico de holoprosencefalia.
 b) Imagen ecográfica de tumoración ubicada en la región frontonasal fetal (Paciente 3) compatible con probosis.



Fig 5. a) Fotografía de feto de sexo femenino (Paciente 4). Nótese la presencia de malformaciones: ausencia de órbitas oculares, arrinia, probosis, polidactilia en ambas manos. b) Fotografía del cerebro (vista axial) del paciente 4. Obsérvese la ausencia de cisura interhemisférica compatible con el diagnóstico de holoprosencefalia.

previa malformada (higroma quístico). A las 17 sg la EF reveló DBP: 3,8 cm, DTA: 3,1 cm, CC: 14,7 cm, CA: 12,6 cm, DOF: 5,1 cm, LF: 2,6 cm, LH: 2,4 cm, LT: 2,1 cm, índice cefálico 74.5% y líquido amniótico adecuado. La EcF fue normal y el estudio citogenético en líquido amniótico reportó un feto hembra con trisomía 21 libre (47,XX, +21). La paciente continuó el embarazo y a las 39 sg se le practicó cesárea segmentaria obteniéndose una niña con características clínicas de Síndrome de Down, sin malformaciones internas de acuerdo a los estudios ecográficos de control.

DISCUSIÓN

Actualmente los programas de DxPN han adoptado la EF como parte de los métodos de detección de síndromes cromosómicos a nivel de la población general, ya que la presencia de una biometría fetal alterada, algunos defectos faciales o corporales, dishidramnios, el retardo del crecimiento intrauterino simétrico y las alteraciones funiculares y/o placentarias, deben ser tomados en cuenta como factores de riesgo para la ocurrencia de AC (13,14,15,16). La presencia de estas anomalías justifican la realización de técnicas de DxPN invasivas (biopsia corial, amniocentesis o cordocentesis) en pacientes sin que necesariamen-

te tengan riesgo genético reconocido para este tipo de patologías (11,17, 18, 19, 20, 21).

Los MEC más frecuentemente utilizados son los dependientes de la biometría fetal, las distintas relaciones que pueden establecerse entre ellas, las características del cráneo y de la cara, la medición del pliegue de la nuca, la persistencia de los plexos coroideos y el retardo del crecimiento intrauterino (22).

El contar con cifras antropométricas propias permite una evaluación más real y confiable cuando se comparan las de un individuo de la misma población, sobre todo si se toma en cuenta que, las características raciales pudieran determinar diferencias, sin que ello signifique patología. (23,24).

Una medida disminuida de los huesos largos (LF, LH, LT) puede sugerir un feto de talla baja como en el caso del Síndrome de Turner (ST) y del SD. La disminución de LF y de LH, ha sido reportada en el 50% de los fetos con SD, así como también, la relación entre la LH/LH esperada, la cual es anormal si es menor o igual a 0,89 para unos autores y de 0,90 para otros (12,25, 26,27). No obstante, esta relación no ha sido considerada un MEC, aunque la talla baja en este trastorno, está a menudo presente desde el nacimiento (28). En el PACIENTE 1, la relación LH/LH esperada del feto fue de 1,12. Este producto también mostró malformaciones tipo higroma quístico cervical, hipoplasia del ventrículo izquierdo del corazón y aumento del volumen de manos y pies. El higro-

ma quístico ha sido reportado en AC tales como las trisomías 21, 18, 13, triploidías, en el ST y en enfermedades monogénicas, como el Síndrome de Noonan y de Roberts (11,29,30). En el PACIENTE 1, este fue uno de los marcadores ecográficos que hizo sospechar el diagnóstico citogenético; no así en los pacientes 2, 3 y 4.

Cuando se pretende vigilar la antropometría fetal y su evolución es necesario que todas y cada una de las medidas y relaciones que pueden establecerse entre ellas deban ser consideradas, sobre todo en aquellas pacientes sin indicación a priori de DxPN invasivo. Brunfield y col (31), compararon 9 medidas antropométricas diferentes, tanto en fetos con SD como en un grupo control, encontrando que la longitud del LF es menor en los fetos con SD que en los normales. Por otro lado, también hallaron diferencias significativas entre las relaciones del DBP/LF y entre la CA/LF, las cuales se encontraron incrementadas en los fetos con SD. Una relación DBP/LF 0.59 es sugerente de este diagnóstico. Estos autores no encontraron diferencias en su serie, en cuanto al DBP, índice cefálico, CC, y en la relación CA/CC. El feto con SD (PACIENTE 5), sólo presentó una relación DBP/LF de 0,69, es decir anormalmente elevada, como único dato antropométrico alterado. Esto significa, que aunque los MEC son de gran ayuda en la sospecha prenatal de AC, la casi o completa normalidad en la mayoría de los datos biométricos fetales y la ausencia de signos clínicos llamativos, no deben

descartar en forma absoluta la posibilidad de un diagnóstico de AC. En la gestante del PACIENTE 5, el antecedente "edad materna avanzada" (43 años), justificó la indicación de la amniocentesis y permitió el diagnóstico citogenético en líquido amniótico (47,XX,+21)

La configuración del cráneo también puede ser usada como indicador ecográfico de ayuda en el DxPN de AC. La braquicefalia medida a través del DOF, está disminuida en los fetos con SD, en relación con los normales (32). El cráneo en "forma de fresa", ha sido observado en el 65% de los casos con trisomía 18 o Síndrome de Edwards (10); sin embargo en el PACIENTE 2, esta anomalía no fue reportada en la EF.

El aspecto facial, el perfil y algunos diámetros cuantificables en la cara, también son de gran ayuda en la sospecha de AC y síndromes malformativos. La disminución de la distancia interorbitaria interna (hipotelorismo) es sugestivo de holoprosencefalia, trigonocefalia, Síndrome de Meckel, trisomías 13, 21 y de delección del brazo corto del cromosoma 18. (13,34). La presencia de una tumoración frontonasal en los fetos de los PACIENTES 3 y 4, asociada a otros hallazgos ecográficos, tales como retardo del crecimiento intrauterino, polidactilia y onfalocele, fue altamente sugestivo de AC, en particular trisomía 13, como de hecho fue confirmado en ambos fetos.

El retardo del crecimiento intrauterino tipo I, debe diferenciarse

del secundario a insuficiencia placentaria (tipo II), ya que el primero puede asociarse a cariotipos fetales anormales en un 30% de los casos (15,34). Una de las formas de evaluar el crecimiento fetal intrauterino es a través del peso fetal, sobretodo si el mismo es determinado en forma seriada (35). Los PACIENTES 2, 3 y 4, presentaron retardo del crecimiento intrauterino el cual fue evidente, no sólo debido al diagnóstico de bajo peso estimado en ellos, sino también por la diferencia de edad gestacional estimada por DBP y longitud de huesos largos con respecto a la esperada por FUR. Para evaluar este parámetro, también ha sido reportado el cálculo de la relación CC/CA (36,37).

Actualmente es recomendado, practicar un mínimo de 3 EF en el transcurso de la gestación, una alrededor de las 10-12 sg, para identificar la vitalidad fetal, el crecimiento según la edad gestacional, descartar gemelaridad y excluir algunas malformaciones mayores. El uso de transductores transvaginales ofrece imágenes muy confiables en este sentido (38). Otra evaluación ecográfica, entre las 18-20 sg, fundamentalmente para la detección de la mayoría de las malformaciones congénitas mayores y la última, entre las 28-30 sg, para confirmar el progreso normal del embarazo y el diagnóstico de algunas malformaciones de tejidos blandos como las hendiduras labiopalatinas (4).

En conclusión, la EF y la búsqueda de MEC, deben ser ofrecidas sistemáticamente, a aquellas ges-

tantes sin riesgos genéticos reconocibles, ya que son ellas las que representan el grupo mayoritario reproductivo y por ende, un número relativamente mayor de productos con defectos congénitos, de etiología cromosómica o no, los cuales en su mayoría pudieran detectarse por estos métodos al permitir la selección de aquellas gestantes en quien se justificaría la práctica de métodos de DxPN invasivos.

AGRADECIMIENTOS

Investigación subvencionada por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universidad del Zulia otorgada para el desarrollo del Proyecto "Programa de Atención de las Parejas de Alto Riesgo Genético" # 1511-96.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. THOMPSON M., MCINNES R., WILLARD H.: Thompson and Thompson: Genetic in Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991.
2. SCHWARTZ S., RAFFEL L.J.: Prenatal detection of 45,X/46,XX/47,XXX mosaicism through amniocentesis: Mosaicism confirmed in cord blood, amnion, and chorion. *Pren Diag* 1992; 12:1043-1046.
3. PIRAS R., PIRAS M.M., BUS-TOS T., CÁRDENAS L., ARIAS E., BOSBERG C.: Maternal age related incidence of fetal chromosomal abnormalities in Venezuela: Experience with 8.696 amniocentesis. *Pren Diag* 1992; 12(Sup):133.
4. CARRERA JM.: Diagnóstico Prenatal 1989, Barcelona: Salvat Editores.
5. HOOK E.B.: Down Syndrome rates and relaxed selection at older maternal ages. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1307-1313.
6. CEDEÑO-RINCÓN R., LEÓN A., ROMERO R.: Epidemiología de las malformaciones congénitas externas en una maternidad de Venezuela. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53(3): 117-122.
7. PINEDA-DEL VILLAR L., MARTÍNEZ M.C., DELGADO W., PRIETO-CARRASQUERO M., VILLASMIL Y.: Epidemiología de malformaciones congénitas en el Hospital Pedro García Clara. Ciudad Ojeda, Venezuela. *Invest Clin* 1994; 35(1): 19-34.
8. SEIJAS, F.L.: Estimaciones y proyecciones de población 1950-2025. En: Población por sexo y grupo de edad. Caracas: Oficina Central de Estadística e Información, 1985, p 21.
9. CARRERA J.M., MALLAFRÉ J., SALVADOR C.: Ecografía Obstétrica. Barcelona: Salvat Editores, 1985.
10. NICHOLAIDES K.H., SNYDERS R.J., GOSDEN C.M., BERRY C., CAMPBELL S.: Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704-707.
11. NYBERG D.A., KRAMER D., RESTA R., KAPUR R., MA-

- HONEY B.S., LUTHY D.A., HICKOK D.: Prenatal Sonographic findings of trisomy 18: Review of 47 cases. *J Ultrasound Med* 1993; 2:103-113.
12. NYBERG D.A., RESTA R., LUTHY D.A., HICKOK D., WILLIAMS M.A.: Humerus and femur length shortening in the detection of Down's Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 534-538.
 13. LEHMAN C.D., NYBERG D.A., WINTER III. T.C., KAPUR R.P., RESTA R.G., LUTHY D.A.: Trisomy 13 Syndrome: Prenatal US. Findings in a review of 33 cases. *Radiology* 1995; 194: 217-222.
 14. STOLL C., DOTT B., ALEMBIK Y., ROTH M.P.: Evaluation of routine prenatal diagnosis by registry of congenital anomalies. *Pren Diag* 1995; 15:791-800.
 15. SNYDERS J.M., SHERROD C., GOSDEN C.M., NICHOLAIDES K.H.: Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:547-555.
 16. PRIETO-CARRASQUERO M., MOLERO A., CARRASQUERO N., MIRANDA L., RODRIGUEZ M.: Linfedema del dorso del pié: Un marcador ecográfico prenatal de Síndrome de Turner. IV Congreso Latinoamericano de Ginecología Infanto-Juvenil, XII Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología 1995, Pampatar, Venezuela.
 17. BABCOOK C., GOLDSTEIN R.B., FILLY R.A.: Prenatally detected fetal myelomeningocele: Is karyotype analysis warranted?. *Radiology* 1995; 194: 491-494.
 18. BENACERRAF B., NEUBERG D., BROMLEY B., FRIGOLETTO F.: Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 449-458.
 19. BENACERRAF B., NAADEL A., BROMLEY B.: Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135-140.
 20. BENACERRAF B.R., MILLER W.A., FRIGOLETTO F.D.: Sonographic detection of fetuses with trisomies 13 and 18: accuracy and limitations. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(2): 404-409.
 21. DELLAIRE L., MICHAUD J., MELACON S.B., POTIER M., LAMBERT M., MITCHELI G., BOIRVERT J.: Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy: Their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. *Pren Diag* 1991; 11:629-635.
 22. CARRERA J.M.: Conferencia "Diagnóstico Ultrasonográfico de Cromosopatías". *Latus Ecomed-93*. Caracas. Mayo 1993; 19-22.
 23. LÓPEZ-BLANCO M., LANDAETA-JIMÉNEZ M.: Manual de

- Crecimiento y Desarrollo, 1991. Caracas.
24. HALL J., FROSTER-ISKENIUS U., ALLANSON J.: Handbook of Normal Physical Measurements, 1989. Oxford: Oxford University Press.
 25. BENACERRAF B.R., NEUBERG D., FRIGOLETTO F.D.: Humeral Shortening in Second-Trimester fetuses with Down Syndrome. *Obstet-Gynecol* 1991; 77:223-227.
 26. BIAGIOTTI R., PERITI E., CARIATI E.: Humerus and femur length in fetuses with Down Syndrome. *Pren. Diag* 1994; 14: 429-434.
 27. ROTMENSCH S., LUO J., LIBERATI M., BELANGER K., MAHONEY M., HOBBS J.: Fetal humeral length to detect Down Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1330-1334.
 28. SMITH D.W.: Recognizable Patterns of Human Malformation: Genetic, embryologic and clinical aspects. Philadelphia; 1982, W.B. Saunders Company 246-247.
 29. CHERY M., PHILIPPE C., WORMS A.M., GILGENKRANTZ S.: The Noonan Syndrome. The Nancy Experience Revisited. *Genetic Counseling* 1993; 4(2): 113-118.
 30. PRIETO M., ROJAS A., GONZÁLEZ S., MOLERO A., CARRASQUERO N., PAZ V., GONZÁLEZ R., MIRANDA L., PINEDA L.: Programa de Diagnóstico Prenatal de la Unidad de Genética de la Universidad del Zulia. I Ivo. Congreso Latinoamericano De Genética y 3ro. De Mutagénesis, Carcinogénesis y Teratogénesis Ambiental, 1994. Puerto Vallarta, Mexico.
 31. BRUNFIELD C.G., HAUTH J.C., CLOUD G.A., DAVIS C.R.O., HENSON B.V.; COSPER P.: Sonographic Measurements and Ratios in Fetuses Down Syndrome. *Obstet-Gynecol* 1989; 73:644-646.
 32. LOCKWOOD C., BENACERRAF B.R., KRINSKY A.: A sonographic screening method for Down Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 803-808.
 33. KIKUCHI Y., OISCHI TONOMURA A., YAMDA K., TANAKA Y., KURITA T., MATSUNGA E.: Translocation Down's Syndrome in Japan: Its frequency, mutation rate of translocation and parental age. *J Hum Genet* 1969; 14: 93-106.
 34. FINK I.J., FILLY R.A., CALLEN P.W.: Sonographic diagnosis of thanatophoric dwarfism in utero. *J Ultrasound Med* 1982; 1:337-442.
 35. CAMPBELL S., THOMS A.: Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Brit J Obstet Gynecol* 1977; 84: 165-174.
 36. FANEITE P., SALAZAR-DUGARTE G., GONZÁLEZ-CHIRIVELLA X.: Evaluación cefaloabdominal fetal en embarazos

- normales. Rev Obstet Gynecol Venez 1993; 53(3):143-148.
37. BENACERRAF B.R.: Examination of the second trimester fetus with severe oligohydramnios using transvaginal scanning. Obstet-Gynecol 1990; 775(3 Pt 2):491- 493.