



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DEL ADN FETAL EN LA CONFIRMACIÓN DE
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN: CASO
CLÍNICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MERCEDES CAMILA CRESPO NARVÁEZ

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DEL ADN FETAL EN LA CONFIRMACIÓN DE
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN: CASO
CLÍNICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MERCEDES CAMILA CRESPO NARVÁEZ

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DEDICATORIA

Esta tesis esta dedicada a mi madre,
porque desde que vine a este mundo tomó mi mano
y no la ha soltado ni un solo día para guiarme
y convertirme en un ser humano de valores y principios,
aspiro seguir creciendo cada día para lograr ser la mitad del ser humano que ella es;
recordando siempre que: oigo y olvido, veo y recuerdo, hago y aprendo.
Gracias madre, los sueños con trabajo y dedicación se cumplen.

DEDICATORIA II

A mi tía, que fue como mi segunda madre.

Gracias por que, a pesar de las dificultades,

me ayudó en los momentos en los que mas sola estuve.

Ella fue una de mis primeras pacientes, y no dudó ni una sola vez

en mover mar y tierra para que yo me convierta en la persona que hoy soy.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por darme la vida, la salud y la oportunidad de estudiar una carrera tan hermosa como la medicina. Gracias a toda mi querida familia y mi amado novio, por todo su apoyo y comprensión durante mi formación profesional, por siempre creer en mi y por hacer todo lo posible por ayudarme a alcanzar mis metas.

Agradezco profundamente a mi tutor, el Dr. Freddy Cárdenas, un excelente profesional que me brindó sus conocimientos, su confianza, su paciencia y su apoyo para alcanzar la realización de este trabajo de tesis. A la Universidad Católica Cuenca por haber sido mi segundo hogar y por todos los conocimientos que obtenido a través de ella.

Por último, agradezco a mis compañeros por haber compartido conmigo días felices y días duros, por su amistad y todas las enseñanzas que me han dado, estoy segura que serán profesionales de oro.

RESUMEN

Antecedentes: El siguiente reporte se enfoca en el uso del método de ADN fetal libre de células en sangre materna ante la sospecha de síndrome de Down. En las actuales recomendaciones se implica que se debe solicitar esta prueba tras obtener una translucencia nucal superior al percentil 95, solo esta disponible mediante medios particulares fuera de Ecuador, por lo que debe analizamos la importancia de esta prueba en las gestantes en las que se considere pertinente, tomando en cuenta sensibilidad y especificidad. La importancia de este reporte radica en argumentar el siguiente paso a la detección de el síndrome de Down.

Descripción del caso: Describimos el caso de una paciente en gestación a la que se le realizó una ecografía de control a las trece semanas de embarazo, en la que hubo una translucencia nucal sobre el percentil 95, por lo que se realizó una prueba de ADN fetal libre de células en sangre materna que dio un resultado negativo. Este es un estudio de reporte de caso en base de historia clínica del Hospital Monte Sinaí, se detalló aspectos relevantes, evolución de la gestación, cuidados médicos y resultados de exámenes realizados a la recién nacida. La información se obtuvo previo la firma de consentimiento informado, donde se explica medidas para garantizar los derechos de la paciente manteniendo la autonomía y confidencialidad.

Conclusiones: La translucencia nucal es un indicador que, orienta diagnóstico y permite dar a los progenitores la seguridad necesaria y la estabilidad psicológica para estar tranquilos mientras esperan el nacimiento del feto.

Palabras clave: ADN, diagnóstico, mano, sensibilidad y especificidad, síndrome de Down.

ABSTRACT

Background: The following report focuses on the use of cell-free fetal DNA in maternal blood in suspected Down syndrome. The current recommendations imply that this test should be requested after obtaining a nuchal translucency greater than the 95th percentile, it is only available through private means outside of Ecuador, so we must analyze the importance of this test in pregnant women in whom it is considered relevant, taking into account sensitivity and specificity. The importance of this report lies in arguing the next step in the detection of Down syndrome.

Description of the case: We describe the case of a pregnant patient who underwent a control ultrasound at thirteen weeks of pregnancy, in which there was a nuchal translucency above the 95th percentile, for which a DNA test was performed. cell-free fetal in maternal blood that gave a negative result. This is a case report study based on the clinical history of the Monte Sinai Hospital, relevant aspects, evolution of pregnancy, medical care and results of examinations performed on the newborn were detailed. The information was obtained after signing the informed consent, which explains measures to guarantee the rights of the patient while maintaining autonomy and confidentiality.

Conclusions: Nuchal translucency is an indicator that guides diagnosis and allows giving parents the necessary security and psychological stability to be calm while waiting for the birth of the fetus.

Key words: DNA, diagnosis, hand, sensitivity and specificity, Down syndrome

ÍNDICE

Tabla de contenido

<i>DEDICATORIA</i>	3
<i>DEDICATORIA II</i>	4
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	5
<i>RESUMEN</i>	6
<i>ABSTRACT</i>	7
<i>INTRODUCCIÓN</i>	9
<i>REPORTE DEL CASO</i>	11
<i>DISCUSIÓN</i>	2
<i>CONCLUSIONES</i>	5
<i>CONFLICTO DE INTERESES</i>	5
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	6
<i>GLOSARIO</i>	8
<i>ANEXOS</i>	9

INTRODUCCIÓN

La trisomía 21 - síndrome de Down (DS) es un trastorno genético por una aneuploidía en el cromosoma humano 21 (HSA21) (1) manifestándose con: discapacidad intelectual, retraso del crecimiento, rasgos faciales característicos, defectos cardiacos y gastrointestinales, hematológicos, endocrinológicos, musculo esqueléticos, oftalmológicos, otorrinolaringológicos, etc. (1,2). Para su cribado suele usarse la ecografía entre 11-13 semanas +6 días de gestación, para observar la translucencia nuczal (NT) (3), el marcador mas utilizado. La NT mayor o igual a 3.3 mm – sobre percentil 95, es indicativo de trisomía (4).

En 1999 se comprobó que embarazos con DS tienen gran concentración de ADN fetal libre de células en sangre materna (cffDNA) en sangre materna y puede usarse como método no invasivo de cribado (4). En el 2021 un caso del Cotopaxi – Ecuador describió un feto con NT y pliegue nuczal aumentado, y un recién nacido fenotípicamente normal; expresó la importancia de confirmar marcadores positivos con pruebas mas específicas (5). Según el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, un ultrasonido mas un método no invasivo es el procedimiento efectivo de cribado prenatal, solo un 25-30% de casos son detectables mediante ultrasonidos. Embarazos afectados tienen probabilidad tres veces mayor de asociarse a factores de riesgo, donde radica la importancia de una detección eficaz. Según Hussam et al. mujeres a quienes se realizaba un ultrasonido mas una prueba de serología hubo sensibilidad de detección de hasta 93%. En un estudio de Grossman et al. el cffDNA identificó aneuploidías aún con NT levemente anormal (6).

La deficiencia radial longitudinal (RLD) es una deformación congénita de la mano o antebrazo, hipoplasia radial leve o agenesia del radio 23–28). Tiene incidencia de 0,5 por 10000 nacidos vivos, y prevalencia de 1 en 5000 nacidos vivos. Disminuye la longitud del antebrazo con desviación en la articulación radiocarpiana: mano zamba, puede haber agenesia del pulgar. Se clasifica según la hipoplasia o agenesia radial - clasificación de Bayne y Klug. Obliga a descartar síndromes congénitos (7).

La mano zamba - meromelia es una desviación radial del brazo por hipoplasia o agenesia completa hueso. Hay acortamiento hasta ausencia del radio con reducción y encorvamiento cubital (8,9). Su etiología es variada, por alteraciones cromosómicas, síndrome de trombocitopenia con ausencia radial, asociación VACTERL, síndrome Holt-Oram y anemia Fanconi (10-12), herencia mendeliana, teratogénicos, interrupciones vasculares, (13) compresión uterina e idiopática. Ocurre entre 4-7 semanas de gestación (8) en 0.000014% de recién nacidos vivos. Se debe investigar antecedentes familiares de malformaciones, exposiciones teratogénicas y descartar cualquier síndrome (13).

Siempre afecta el pulgar y la movilidad de los dedos progresivamente de radial - cubital. Puede haber abolición de flexión activa del codo, aplasia/hipoplasia del escafoides, huesos del carpo y estructuras musculotendinosas, anatomía neurovascular anormal. Una banda fibrosa una muñeca y mano, provoca angularción radial, la mano se alinea con el antebrazo en casi 90 grados y limita la funcionalidad (8). En el siguiente caso presentamos una gestación con una ecografía a las trece semanas con NT sobre el percentil 95, una prueba de cffDNA negativa y una recién nacida (NB) con RLD tipo IV bilateral y mano zamba.

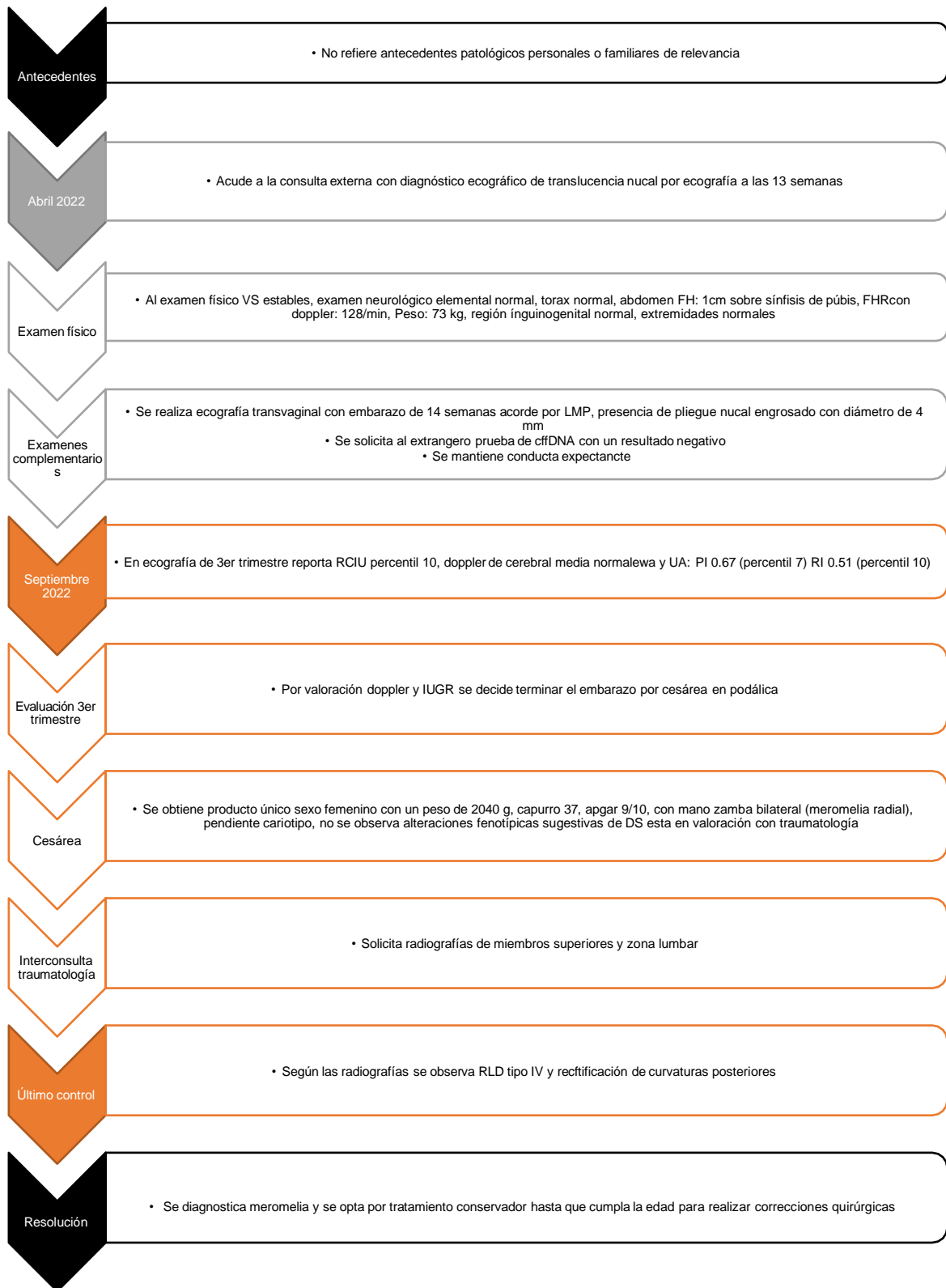
REPORTE DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 30 años de edad, de profesión es empleada particular, etnia mestiza, residencia en Cuenca, procedencia de Venezuela, con un embarazo de 13 semanas por fecha de última menstruación acude a la consulta con un diagnóstico ecográfico de NT de 3.3 mm percentil +99 y posible agenesia de ductus arterioso por ecografía a las 13 semanas (hallazgo ecográfico) (Figura 1). No manifiesta antecedentes patológicos personales, quirúrgicos, familiares, genéticos y psicosociales de relevancia. Presenta gesta que incluyen el embarazo actual, partos, hijos vivos, abortos (Flujograma 1).



Figura 1. Ecografía de 13 semanas con translucencia nucal de 3.3 mm percentil +99.

Los hallazgos más relevantes al examen físico mostraron los siguientes resultados: signos vitales estables, tensión arterial 120/70 mmHg, peso 70 kg, latido cardíaco fetal (FHR) 132/min. Al examen físico presenta signos vitales estables, examen neurológico elemental normal, tórax normal, examen ginecológico – altura de fondo uterino: 1cm sobre sínfisis de pubis, latido cardíaco fetal con doppler: 128/min, peso: 73 kg, posición indiferente, movimientos fetales activos, región ínguino genital normal, extremidades normales.



Flujograma 1: Línea de tiempo – VS: signos vitales, FH: altura de fondo uterino, FHR: latido cardiaco fetal, LMP: fecha de última menstruación, cffDNA: ADN fetal libre de células, IUGR: restricción de crecimiento intrauterino, UA: arteria umbilical, PI: índice de pulsatilidad, RI: índice de resistencia

3 SCREEN RESULT: NEGATIVE		Predicted sex: FEMALE Fetal fraction: 10%	
ANEUPLOIDIES		RESULTS	PPV NPV
Down syndrome (Trisomy 21)	Negative: Result consistent with two copies of chromosome 21	-	99.9%
Edwards syndrome (Trisomy 18)	Negative: Result consistent with two copies of chromosome 18	-	99.9%
Patau syndrome (Trisomy 13)	Negative: Result consistent with two copies of chromosome 13	-	99.9%
Sex Chromosome	Negative: Result consistent with two copies of sex chromosomes (XX). Predicted sex is female	-	99.9%
MICRODELETION SYNDROMES		RESULTS	
1p36 deletion syndrome (1p36.3-p36.2)	Negative: Result consistent with no microdeletion in 1p36.3-p36.2 region		
Wolf-Hirschhorn syndrome (4p16.3-p16.2)	Negative: Result consistent with no microdeletion in 4p16.3-p16.2 region		
Cri-du-chat syndrome (5p15.3-p15.1)	Negative: Result consistent with no microdeletion in 5p15.3-p15.1 region		
Prader-Willi syndrome/Angelman syndrome (15q11.2-q13.1)	Negative: Result consistent with no microdeletion in 15q11.2-q13.1 region		
22q11.2 deletion syndrome (22q11.21)	Negative: Result consistent with no microdeletion in 22q11.21 region		
About this test			
This screening test evaluates whether your pregnancy is at increased risk for certain types of chromosomal disorders. Because this is a screen, false positives and false negatives can occur. The estimated fetal fraction of DNA present in this sample is one component of Invitae's non-invasive screening algorithm. The positive predictive value (PPV) is the likelihood that a positive result is true, and the negative predictive value (NPV) is the likelihood that a negative result is true.			

Figura 3. Resultados cribado prenatal no invasivo (NIPS) – cromosomas 13, 18, 21, Aneuploidías de cromosomas sexuales adicionales (sexo fetal), síndromes de microdelección complementarios: Prader-Willi/Angelman, delección 1p36, delección 22q11.2 – DiGeorge, Wolf-Hirschhorn, Cri-du-chat; realizado en San Francisco, California en abril del 2022.

La paciente obtuvo un diagnóstico presuntivo en el primer nivel de posible gestación con DS por NT aumentada. Por este motivo se decidió confirmar la sospecha mediante la realización de cfDNA procesada en el extranjero, que dio un resultado negativo para estas y múltiples síndromes de origen genético. Uno de los mayores retos al realizar esta prueba, fue el hecho de que no es una prueba que esté disponible en el país, sin embargo, por la importancia que radica en realizar un cribado prenatal temprano se tomaron medios particulares para poder tomar la muestra de sangre de la madre y enviarla al extranjero. Al obtener el resultado negativo se mantuvo una conducta expectante con 11 controles en toda la gestación.

A la semana 37 se realiza valoración en consulta, se solicita exámenes complementarios de ecografía Doppler (Figura 4) debido a FH 29. Al analizar los resultados de los estudios de imagen complementarios se encuentra una ecografía con IUGR percentil 10 con una edad gestacional de 35 semanas 2 días, Doppler de cerebral media normal y arteria umbilical con valores de pulsatilidad y resistencia en el límite inferior – UA: PI 0.67 (percentil 7) RI 0.51 (percentil 10). En función al diagnóstico de IUGR y valoración Doppler se decide terminar el embarazo mediante cesárea electiva por posición podálica. Se procedió por vía abdominal con una incisión tipo Pfannestiel (Figura 5) (Figura 6). A las 37 semanas se obtuvo una NB única viva de sexo femenino con un peso de 2040 g – pequeña para la edad gestacional (SGA), talla: 44 cm, perímetro cefálico (HC): 33 cm, capurro 39 – prematura leve, APGAR 8/10, cordón umbilical con presencia de dos arterias y una vena, y ano perforado. Al examen físico (Figura 7) presenta mano vara bilateral, no se observaron características fisionómicas asociables a DS. Con mano zamba bilateral (meromelia radial), no se observa alteraciones fenotípicas sugestivas de DS – pendiente cariotipo, en valoración con traumatología.

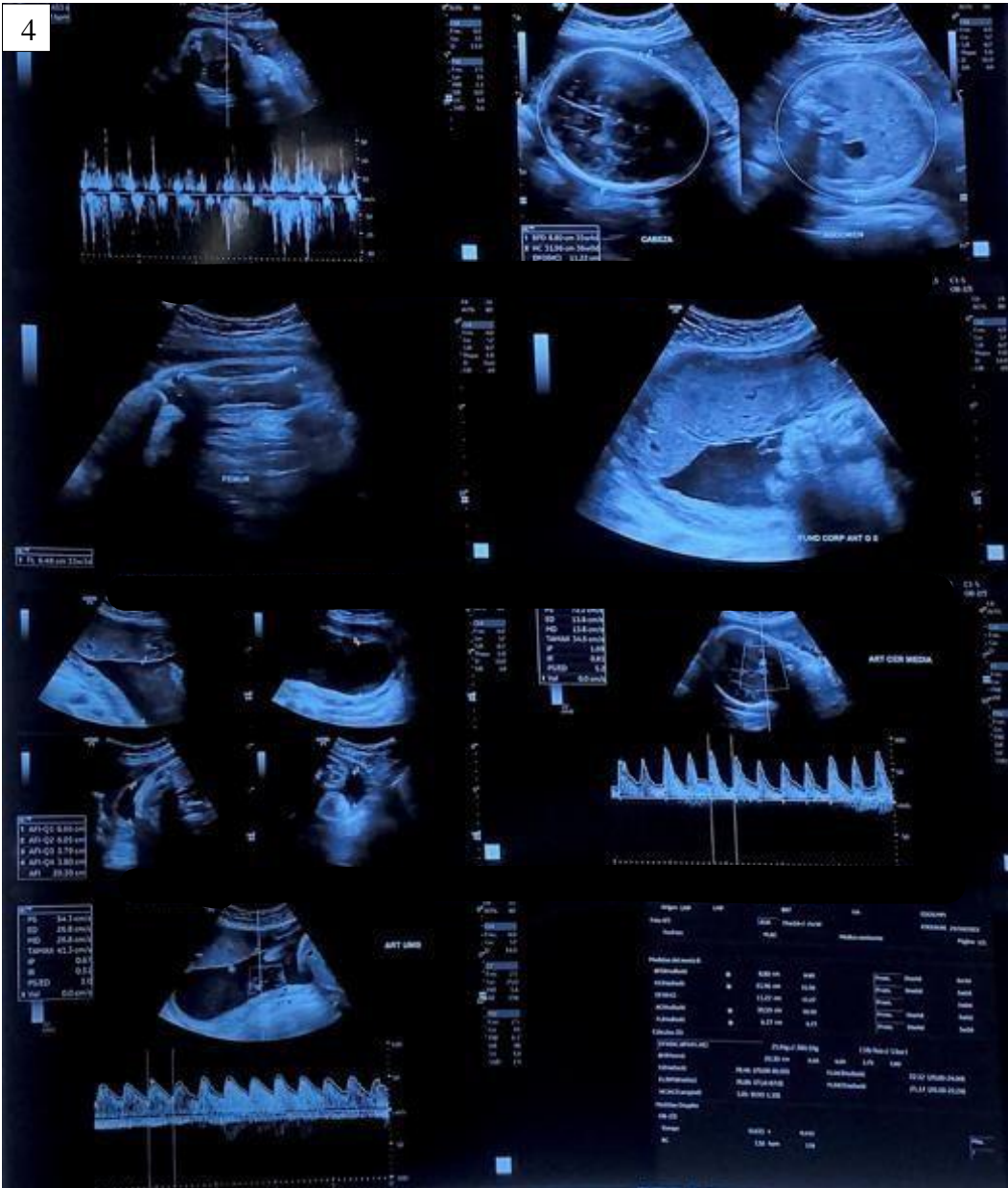


Figura 4. Ultrasonido obstétrico y flujometría Doppler fetal.



Figura 5. apertura del tejido subcutáneo que se realizó mediante disección roma previa a incisión transversa de la fascia en la zona media con electro bisturí y ampliación.

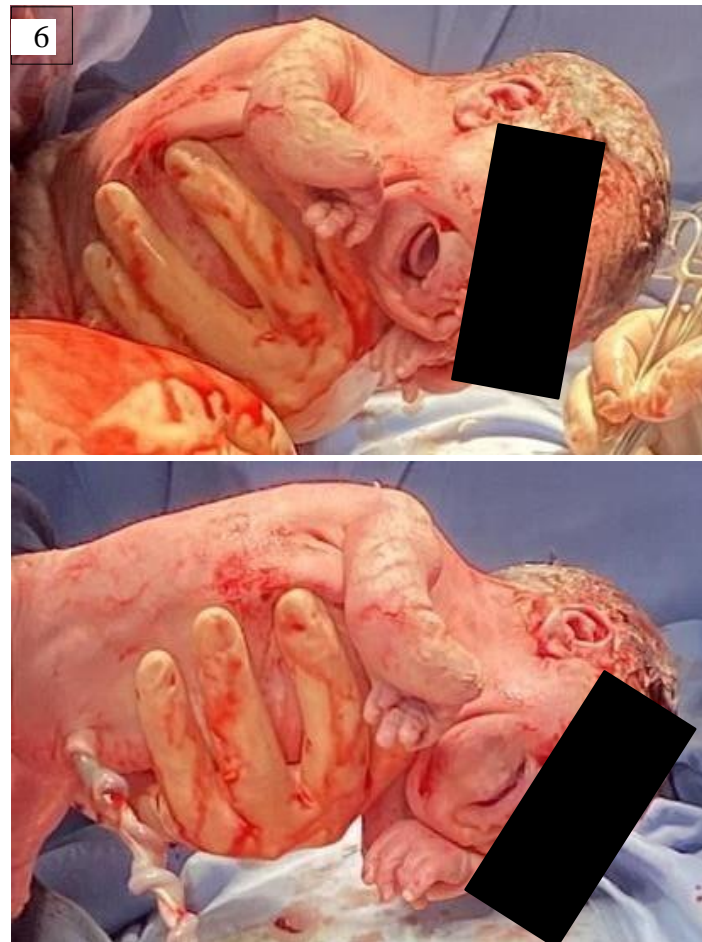


Figura 6. Extracción de la RN, se observa deformidad en los extremos distales de miembros superiores.



Figura 7. Recepción de recién nacida, examen físico en el que se diagnostica mano vara bilateral.

En el puerperio inmediato no se evidenció alteración en signos vitales, ni en el estado de conciencia, apariencia general buena, alojamiento conjunto con la NB, alimentación mediante fórmula, evolución normal, se solicita interconsulta con traumatología pediátrica que al realizar examen físico solicita la realización de radiografías de miembros superiores en proyecciones

antero-posterior (AP) y lateral (LT); y de la zona lumbar en proyecciones AP y LT. Al segundo día de nacida se toman las imágenes radiográficas. Tanto en las radiografías de miembros superiores derecho e izquierdo (Figura 8) (Figura 9) se observó agenesia del radio en su totalidad y probable hipoplasia de los elementos del carpo, que no pudieron ser evaluables a causa de la edad ósea. Hay una luxación de la articulación de la muñeca con rotación medial de la mano. Por último, se evidencia un acortamiento e incurvación del cúbito en ambos miembros. Se diagnostica una meromelia con una RLD tipo IV. En la radiografía lumbar se observó una rectificación de las curvaturas posteriores, alineación del eje posterior vertebral conservada, morfología de cuerpos vertebrales conservada, no se observan discopatías (Figura 10). Debido a la edad de la NB, se decide optar por un tratamiento conservador hasta los 6 años de edad en donde se pueda realizar corrección quirúrgica mediante fijadores, según la evolución de la paciente, manteniendo un control continuo para evitar la tracción de tejidos y partes blandas. Tanto la madre como la NB fueron dadas de alta al segundo día de hospitalización. Sigue pendiente la realización de cariotipo.



Figura 8. Radiografía de miembro superior derecho.



Figura 9. Radiografía de miembro superior izquierdo.



Figura 10. radiografía lumbar.

DISCUSIÓN

El DS es un trastorno genómico frecuente que afecta las actividades intelectuales de los pacientes que lo padecen. Se debe a una trisomía en el HSA21, se asocia a disfunciones en múltiples sistemas (14) (15) (16) y fenotípicamente se manifiesta con estatura baja comparada con los estándares normales, hipotonía muscular, inestabilidad de tipo atlantoaxial, densidad neuronal disminuida, hipoplasia a nivel cerebelar, discapacidad de tipo intelectual y defectos cardíacos, en especial defectos atrioventriculares septales, También existe una probabilidad mayor de desarrollo de hipotiroidismo, enfermedades de tipo autoinmunes, apnea del sueño, trastornos epilépticos, problemas visuales, problemas auditivos, enfermedades hematológicas, infecciones a repetición, trastornos de ansiedad y Alzheimer a edad temprana (14). Las alteraciones congénitas (sobre todo asociada a alteraciones cromosómicas) son la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal (17). Las fortalezas de este caso radican en el grado de translucencia nuchal, el valor predictivo positivo del resultado de cffDNA y en los pasos que se tomaron para llegar al diagnóstico, tomando en cuenta las recomendaciones de artículos y guías internacionales.

En este caso se recibió a la gestante en consulta con un diagnóstico ecográfico sugestivo de DS a las 13 semanas, se procedió a repetir la misma en donde se observó una NT de 4 mm. El diagnóstico prenatal en países desarrollados se ofrece un cribado prenatal de rutina. Nos permite identificar embarazos en riesgo y por lo tanto disminuye el riesgo de abortos iatrogénicos por procedimientos diagnósticos. Además, existe un riesgo de aborto espontáneo en el segundo trimestre en fetos con DS por lo que es importante tener un resultado confiable en la etapa prenatal para que las pacientes puedan tomar las medidas de cuidado adecuadas. Según Antonarakis et al. (14) y Alberry et al. (17), los valores predictivos positivos al combinar la NT con la cuantificación en suero materno de analitos bioquímicos son bajos (3-5%), y es ahí donde el cffDNA se vuelve una herramienta clínica de gran importancia. Antonarakis et al. (14) y Carbone (18) et al. coinciden que en esta prueba se realiza secuenciación paralela masiva, se hace un conteo de los fragmentos de ADN y se mapean hacia zonas específicas del genoma, comparándolos con un valor de referencia, si hay un excesivo número de fragmentos, se considera un dato sugestivo de DS (14) (18). El promedio de la fracción fetal del ADN es 10%, en un rango entre 6-20%, puede variar debido a la edad gestacional, peso de la madre, gestas múltiples, etnia y aneuploidías fetales (17). En los Estados Unidos esta prueba se ofrece para pacientes que tengan signos sonográficos sugestivos de DS como cribado primario, en Europa se usa como test posterior a un cribado positivo, en Holanda y Bélgica se ofrece como cribado primario con o sin factores de riesgo (14). Según las guías de el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) el cribado y métodos diagnósticos deben discutirse y ofrecerse a todas las gestantes, en la primera visita ginecológica, explicarles los beneficios y los riesgos relacionados con cada uno; también recomienda que las mujeres que han recibido un método de cribado en el primer trimestre, pueden realizarse directamente una prueba de cffDNA para tener una mayor tasa de detección. Debido a la marcada NT se procedió a indicar a la paciente acerca de la posibilidad de la realización de la prueba de cffDNA para tener seguridad en el cribado prenatal, la limitación mas fuerte fue la realización de la prueba de cffDNA ya que en Ecuador, esta prueba no esta disponible, por lo que la paciente tuvo que acceder a esta mediante medios particulares.

Aquí hay que tomar en cuenta el impacto psicológico para las pacientes, ya que según algunos estudios al realizar esta prueba se reduce la ansiedad materna y por consiguiente previene muerte fetal (17). Esta prueba tiene un valor predictivo positivo muy alto, por lo que disminuye la necesidad de la realización de pruebas de diagnóstico invasivas (15).

Se obtuvo un resultado negativo para DS, así como para otras aneuploidías frecuentes y algunos síndromes por microdeleciones. Según la ACOG las pacientes que tienen una NT sobre el percentil 95 en el primer trimestre, a pesar de recibir un resultado negativo en una prueba de detección de aneuploidía o cromosomas fetales normales, se debe ofrecer un examen de ultrasonido y un ecocardiograma fetal ya que estos fetos tienen un riesgo aumentado de sufrir anomalías no cromosómicas: defectos cardíacos congénitos y síndromes genéticos (15). Debido a este resultado contrario a la expectativa, se mantuvo un control muy seguido con visitas ginecológicas y controles ecográficos de toda la gestación, con un total de 11 controles perinatólogicos, ya que existe un riesgo de un aborto después de las 12 semanas de gestación del 30%. En los monitoreos se realizaron ecografías seriadas hasta las 37 semanas de gestación ya que Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología recomienda la combinación de los dos métodos para la detección de otras alteraciones (19), siendo un hallazgo relevante una IUGR, además de resistencia y pulsatilidad en límites inferiores. En estos casos se recomienda un abordaje expectante (14), sin embargo al tener una disminución de FH y feto en podálica se opta por realizar una cesárea.

Al momento del nacimiento se puede hacer una valoración fenotípica para descartar la posibilidad de DS. Según la revisión publicada por Bull en el 2020 (2) el examen físico que realiza el pediatra al momento de la recepción del NB es la evaluación diagnóstica más exacta inicialmente, se puede reconocer el biotipo y fisionomía, que frecuentemente se acompaña de hipotonía. Dentro de estas características tenemos: puente nasal aplanado, fisuras palpebrales inclinadas en dirección hacia arriba, un solo pliegue de flexión palmar, clinodactilia en el 5to dedo, hipotonía y pliegues nucales. Si la sospecha es alta, se recomienda. La realización de un cariotipo, para poder brindar asesoramiento genético. Si la confirmación del diagnóstico se requiere de manera emergente (ya sea por la necesidad de tomar decisiones para un manejo clínico adecuado) la hibridación con fluorescencia in situ (FISH) del HSA21. Sea o no de urgencia, se debe realizar el cariotipo para determinar si la alteración genética se debe a una translocación o una no disyunción (2,15) (presente en el 95% de los casos). Para la evaluación perinatal del DS podemos realizar el cariotipo de las muestras de amniocentesis o de las vellocidades coriónica, un hemograma completo con diferencial, niveles de tirotrópina en suero sanguíneo, ecocardiograma y por último se debe evaluar la probabilidad de anomalías gastrointestinales (2).

Al momento de la recepción no se notaron alteraciones fenotípicas características de DS, por lo que la realización del cariotipo aún se mantiene pendiente con una conducta expectante. No obstante, al momento del nacimiento se observó acortamiento y deformidad en ambos extremos distales de miembros superiores derecho e izquierdo. Al colocar a la NB en la serbocuna se realizó una impresión diagnóstica de mano vara bilateral. Posteriormente, al realizar la consulta con traumatología y con la obtención de radiografías se observó una agenesia radial bilateral, incurvación cubital bilateral junto con una luxación en ambas articulaciones de la muñeca. A esto debemos añadir que

debido a la edad ósea no se puede evaluar imagenológicamente la posible agenesia de piezas óseas del carpo. Se diagnostica como una RLD tipo IV (20) con meromelia y mano zamba (8,13).

Ante la presencia de estas alteraciones óseas y articulares sugestivas de meromelia, se debe indagar principalmente acerca de antecedentes familiares con la misma afectación, exposiciones a teratógenos y descartar síndromes asociados. Para la evaluación como ya se mencionó en el caso se debe solicitar principalmente una radiografía que permita apreciar los daños estructurales que observamos fenotípicamente. Se sugiere también descartar alteraciones genéticas como síndrome de Edwards o síndrome de Patau, alteraciones cardíacas, intestinales u otras. Una vez que se identifican las alteraciones se puede tomar una decisión en cuanto al tratamiento (13). En un estudio publicado por Fortis-Olmedo et al. (8) el 93% de pacientes con mano zamba presentaron algún síndrome asociado. En el tratamiento conservador se mantiene dentro de la primera década de vida siempre que no haya daños a tejidos blandos cuando existe mano zamba. Las correcciones con un fijador externo, alargamiento óseo – al tratarse de una paciente que presentaba un incurvamiento cubital e puede considerar la realización de un alargamiento óseo, para poder lograr una alineación de antebrazo y mano (8). En nuestro caso cabe recalcar que ante la agenesia radial el primer método quirúrgico de corrección debe ser la radialización con osteotomía del manguito cubital. Este es un procedimiento en el que se alinea el antebrazo con el hueso metacarpiano del dedo índice y, por lo tanto, abordó el desequilibrio entre los brazos de momento, la osteotomía supera la atadura radial tensa con el acortamiento del cúbito, para relajar las estructuras durante el crecimiento, disminuyendo la tasa de recurrencia, el desequilibrio entre los brazos, daño a epífisis y huesos del carpo, rigidez y enlentecimiento del crecimiento (21).

Por último, se destaca las resoluciones del caso clínico que se analizó, por que se constituyó una contribución en la ciencia, la gineco-obstetricia y el campo del médico general, puesto que se entrega una investigación profunda del DS, RLD, meromelia y mano zamba para que médicos de atención primaria y especialistas obtengan un caso con bases actualizadas sobre nuevos métodos diagnósticos y manejo de las distintas patologías que presentó la paciente, ya que implica múltiples alteraciones en salud física y mental. Las limitaciones más importantes fueron: la falta de la implementación de cffDNA en el Ecuador, el seguimiento de la paciente, tanto madre como NB, post cesárea y el acceso a bases de datos actualizadas.

CONCLUSIONES

A pesar de la frecuencia del síndrome de Down, la importancia de su diagnóstico radica en evitar complicaciones, abortos espontáneos y un manejo adecuado al nacimiento. Debemos tener métodos de cribado seguros. La translucencia nucal orienta al diagnóstico, pero no permite dar a los progenitores la seguridad necesaria y estabilidad psicológica, por lo que el ADN fetal en sangre materna es el paso a seguir en estos casos. Al nacimiento es importante la evaluación y descarte de síndromes genéticos asociados a alteraciones ecográficas y si al nacimiento observamos alteraciones óseas que generalmente pueden acompañarse de síndromes que comprometen órganos vitales y la salud de nuestros pacientes. Debemos realizar correcciones necesarias para que los pacientes puedan tener funcionalidad normal como en la deficiencia radial longitudinal y la mano zamba. Por último, es fundamental la asesoría a progenitores acerca de métodos de cribado y métodos diagnósticos, sus beneficios y sus riesgos.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora no declara la existencia de conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. [Actualizado 2022 Sep 6]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
2. Bull MJ. Down Syndrome. Ropper AH, editor. N Engl J Med. 11 de junio de 2020;382(24):2344-52.
3. Xie X, Zhou H, Zhao Q, Lu Y, Meng Y. Application of expanded noninvasive prenatal test in prenatal diagnosis of fetuses with increased nuchal translucency. J Matern Fetal Neonatal Med. 14 de octubre de 2021;1-6.
4. Sulaiman B, Shehu C, Panti A, Saidu S, Onankpa B, Ekele B. Prevalence and outcome of increased nuchal translucency in usmanu danfodiyo university teaching hospital, Sokoto, Nigeria: A cohort study. Niger J Clin Pract. 2020;23(6):864.
5. Su L, Wu X, Lin N, Xie X, Cai M, Wang M, et al. Different Cutoff Values for Increased Nuchal Translucency in First-Trimester Screening to Predict Fetal Chromosomal Abnormalities. Int J Gen Med. noviembre de 2021;Volume 14:8437-43.
6. Shang W, Wan Y, Chen J, Du Y, Huang J. Introducing the non-invasive prenatal testing for detection of Down syndrome in China: a cost-effectiveness analysis. BMJ Open. julio de 2021;11(7):e046582.
7. Younesi S, Mahdi Taheri Amin M, Saadati P, Yazdani B, Jamali S, Modarresi MH, et al. Fine-tuning of routine combined first- trimester screening: The ratio of serum-free- beta-human chorionic gonadotropin (fβ-hCG) to pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) could improve performance of Down syndrome screening program, a retrospective cohort study in Iran. Hum Antibodies. 16 de septiembre de 2020;28(3):203-10.
8. A. Karatza A, Sinopidis X. Patent Arterial Duct. En: C. Gaze D, editor. Congenital Heart Disease [Internet]. IntechOpen; 2018 [citado 31 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/congenital-heart-disease/patent-arterial-duct>
9. Ando H. Inhibin. En: Handbook of Hormones [Internet]. Elsevier; 2021 [citado 5 de septiembre de 2022]. p. 555-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128206492001418>
10. Forman M, Canizares MF, Bohn D, James MA, Samora J, Steinman S, et al. Association of Radial Longitudinal Deficiency and Thumb Hypoplasia: An Update Using the CoULD Registry. J Bone Jt Surg. 21 de octubre de 2020;102(20):1815-22.
11. Bhat AK, Acharya AM. Current concepts in the management Radial Longitudinal Deficiency. J Clin Orthop Trauma. julio de 2020;11(4):597-605.
12. Davis DD, Kane SM. Meromelia. [Actualizado 2022 Jul 12]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560765>

13. Cristina Al Jashi G, Al Jashi I. Screening (Bi Test, Triple Test, Panorama Test) and Amniocentesis for Early Diagnosis of Congenital Malformations. En: Gomy I, editor. *Modern Medical Genetics and Genomics* [Internet]. IntechOpen; 2019 [citado 5 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/modern-medical-genetics-and-genomics/screening-bi-test-triple-test-panorama-test-and-amniocentesis-for-early-diagnosis-of-congenital-malf>
14. Soto Sánchez EM, López C, Ibáñez AB, Lagarejos S, Hernández JJ. Resultados después de la implementación del test de DNA fetal libre circulante en sangre materna (DNA-1c) para cribado de cromosomopatías fetales. *ARS MEDICA Rev Cienc Médicas*. 19 de diciembre de 2019;44(4):18-23.
15. Suciu I, Galeva S, Abdel Azim S, Pop L, Toader O. First-trimester screening-biomarkers and cell-free DNA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2 de diciembre de 2021;34(23):3983-9.
16. Osvar FN, Ratiu A, Voita-Mekeres F, Mekeres GM, Voita FG, Abu-Awwad A, et al. First Quarter Screening for Aneuploidy. *Rev Chim*. 7 de febrero de 2020;71(1):313-9.
17. Grossman TB, Bodenlos KL, Chasen ST. Abnormal nuchal translucency: residual risk with normal cell-free DNA screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 16 de septiembre de 2020;33(18):3062-7.
18. Durán Chávez JA, Pérez Castillo A del R, Quispe Alcocer DA, Iza Rea ME. Translucencia nuchal y pliegue nuchal aumentado con recién nacido fenotípicamente normal. Reporte de caso. *Rev Fac Cienc Médicas Univ Cuenca* [Internet]. 16 de septiembre de 2021 [citado 22 de septiembre de 2022];39(2). Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/3484>
19. Hussamy D, Herrera C, Twickler D, Mcintire D, Dashe J. Number of Risk Factors in Down Syndrome Pregnancies. *Am J Perinatol*. enero de 2019;36(01):079-85.
20. Benchamanon R, Suwanrath C, Pranpanus S. Fetal tricuspid regurgitation in second trimester of pregnancies at risk for fetal chromosomal defects. *J Clin Ultrasound*. febrero de 2020;48(2):97-101.
21. Holzer I, Husslein PW, Bettelheim D, Scheidl J, Kiss H, Farr A. Value of increased nuchal translucency in the era of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA. *Int J Gynecol Obstet*. junio de 2019;145(3):319-23.

GLOSARIO

1. DS: Down's syndrome – síndrome de Down
2. HSA21: human chromosome 21 – cromosoma humano 21
3. NT: nuchal translucency – translucencia nuchal
4. cffDNA: cell free fetal DNA – AND fetal libre de células
5. RLD: radial longitudinal deficiency – deficiencia radial longitudinal
6. VS: vital signs – signos vitales
7. FH: fundal height – altura de fondo uterino
8. FHR: fetal heart rate – latido cardiaco fetal
9. LMP: last menstrual period – fecha de última menstruación
10. IUGR: intrauterine growth restriction – restricción de crecimiento intrauterino
11. UA: umbilical artery – arteria umbilical
12. PI: pulsatility index – índice de pulsatilidad
13. RI: resistive index – índice de resistencia
14. β -HCG: Human Chorionic Gonadotropin - Gonadotropina coriónica humana
15. AFP: alpha-fetoprotein – alfa fetoproteína
16. NIPS: noninvasive prenatal screening – cribado prenatal no invasivo
17. NB: newborn – recién nacida
18. SGA: small for gestational age – pequeña para la edad gestacional
19. HC: head circumference – perímetro cefálico
20. AP: anteroposterior – anteroposterior
21. LT: lateral – lateral
22. ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists - Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos
23. FISH: fluorescence in situ hybridization – hibridación con fluorescencia in situ

ANEXOS

1. Consentimiento informado

