

Caracterización fenotípica de pacientes sometidos a autopsia perinatal en el Hospital Universitario San Ignacio

Phenotypical Characterization of Patients Submitted to Perinatal Autopsy at the Hospital Universitario San Ignacio

Recepción: 07 Junio 2018 | Aceptación: 27 Septiembre 2018

MERCEDES OLAYA CONTRERAS^a
Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
RITA IRIS ORTEGA RICO^b
Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
OLGA MILENA MORENO NIÑO^c
Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
FERNANDO SUÁREZ OBANDO^d
Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

RESUMEN

Introducción: Los trastornos cromosómicos son causa de alta mortalidad en el grupo de edad fetal y perinatal; sin embargo, los estudios citogenéticos o moleculares todavía no se realizan rutinariamente en el medio colombiano. **Métodos:** Estudio que caracteriza la morfología de pacientes sometidos a autopsia perinatal en el HUSI durante 2012 y 2013, con la impresión diagnóstica de trastorno cromosómico y se revisan las características clínicas prenatales. **Resultados:** Se incluyeron 42 casos; la mayoría contaba con placenta, correspondían al segundo trimestre de la gestación (mediana de 15,5 semanas) y las madres estaban entre los 18 y los 35 años. Los cambios morfológicos predominaron en cabeza, cuello y extremidades. **Conclusiones:** El conocimiento de los cambios morfológicos desde la autopsia perinatal es una herramienta que complementa el análisis de la mortalidad en este grupo de edad.

Palabras clave
autopsia; muerte fetal; anomalías congénitas.

ABSTRACT

Introduction: Chromosomal disorders are a cause of high mortality in the fetal and perinatal age group; however, cytogenetic or molecular studies are not routinely performed in our setting. **Methods:** Study where the morphology of patients undergoing perinatal autopsy in the HUSI during 2012 and 2013 is characterized, with the diagnostic impression of chromosomal disorder and the prenatal clinical characteristics are reviewed. **Results:** Forty-two cases were included. The majority of cases had placenta, corresponded to the second trimester of pregnancy (median of 15.5 weeks) and mothers were between 18 and 35 years. The morphological changes predominated in the head, neck and extremities. **Conclusions:** The knowledge of the morphological changes from perinatal autopsy is a tool that complements the analysis of mortality in this age group.

^a Médica cirujana especialista en Patología. Pasantía en Patología Pediátrica. Doctorado en Ciencias Biológicas. Profesora asociada del Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

^b Médica especialista en Genética Médica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

^c Bióloga. Profesora del Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

^d Médico especialista en Genética Humana. Ph.D. en Epidemiología Clínica. Profesor del Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Olaya Contreras-C M, Ortega Rico RI, Moreno Niño OM, Suárez Obando F. Caracterización fenotípica de pacientes sometidos a autopsia perinatal en el Hospital Universitario San Ignacio. Univ. Med. 2019; 60(1). doi: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-1.feno>.

Keywords

autopsy; fetal death; congenital anomalies.

Introducción

Se considera que alrededor del 15% de todos los embarazos, clínicamente reconocibles, resulta en una pérdida espontánea (1,2) y que solo entre el 30% y el 40% termina en un nacimiento vivo (3); también que entre el 50% y el 70% de los embarazos terminan en aborto espontáneo del segundo trimestre. La incidencia de pérdidas esporádicas del embarazo se estima entre 1 y 300 (1). Algunos estudios han observado que del 1% al 2% de las mujeres experimentan pérdidas recurrentes (4).

Las causas de aborto espontáneo y de pérdida recurrente del embarazo incluyen etiologías genéticas, anatómicas, infecciosas, inmunológicas, endocrinológicas y ocupacionales (1,5,6). La etiología genética explica hasta dos tercios de los abortos espontáneos; mientras que a las aneuploidías autosómicas se les atribuye hasta el 70% de las muertes fetales, principalmente en el primer y segundo trimestres del embarazo (7,8,9,10,11,12,13,14).

Las anomalías congénitas son una causa importante de abortos y mortalidad perinatal. En 2010, en Bogotá se informó que la frecuencia de las cromosomopatías fue de 21,7 por cada 10.000 nacidos vivos (15), comparado con 43 por cada 10.000 en Estados Unidos (16). En los casos de óbito fetal, pérdida recurrente y aborto espontáneo, las malformaciones se presentan hasta en un 12% de los casos, lo que contrasta con el 2% al 3% de malformaciones en los recién nacidos vivos (17,18). El riesgo de recurrencia de malformaciones congénitas serias se incrementa del 2,5% al 4,2%, para neonatos cuyas madres han tenido tres o más abortos (19). En el mismo orden de ideas, hay un incremento del riesgo (OR: 1,43) para aneuploidía, entre los hijos de pacientes que han tenido gestaciones previas con diagnóstico de aneuploidía (20).

A pesar de su importancia, en Colombia los estudios relacionados con los trastornos cromosómicos en abortos son escasos y en la práctica clínica no se realizan análisis rutinarios

de citogenética al feto o embrión abortado, ni siquiera en los casos de abortos a repetición o en feto con malformaciones, como puede observarse en la rutina de los laboratorios de patología de nuestro país. Las autopsias fetales no son practicadas a todos los fetos que fallecen y algunas de las autopsias que sí se realizan son incompletas; solo algunas veces la autopsia se acompaña de estudio genético. Hay gran desconocimiento por parte del personal médico de las características fenotípicas presentes en las cromosomopatías, aun de las más frecuentes, lo que lleva a que no se conozca la frecuencia de las cromosomopatías en nuestro medio en las poblaciones fetal y perinatal (21).

En este trabajo se describen las características clínicas y morfológicas de la población sometida a autopsia fetal y perinatal en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) entre 2012 y 2013, con diagnóstico de anatomía patológica sugestivo de trastorno cromosómico, en los pacientes fetales atendidos en el hospital.

Materiales y métodos

Estudio observacional descriptivo del universo de casos con la impresión diagnóstica de trastorno cromosómico según hallazgos morfológicos. Se evaluaron todas las características clínicas y anatomopatológicas descritas en la historia clínica y en el reporte de autopsia durante el periodo descrito. Los casos se identificaron en la base de datos de Patología Perinatal del HUSI con la impresión diagnóstica de trastorno cromosómico. Todas las autopsias correspondieron a muertes naturales y tenían autorización de los padres para su realización, la cual incluye la autorización para inclusión en estudios de investigación. Se excluyeron fetos en quienes se conociera, por datos anatomopatológicos o clínicos, una causa específica de su malformación diferente a las cromosomopatías y también cambios morfológicos secundarios a disrupción, secuencia, deformidad u otros.

De la historia clínica se recolectaron las siguientes variables: edad materna,

paridad, antecedente de diagnóstico ecográfico prenatal, resultados prenatales de citogenética, edad gestacional, presencia de restricción del crecimiento intrauterino, enfermedades maternas diagnosticadas previamente al embarazo y complicaciones obstétricas. De los informes de autopsia se analizaron diversas variables de fenotipo fetal y la descripción de las malformaciones mayores y menores clasificadas por sistemas. Del estudio microscópico de los órganos fetales se analizaron características como alteraciones en los corpúsculos de Hassall, calcificaciones distróficas, entre otras. Del estudio anatomopatológico de la placenta se analizaron alteraciones como vellosidades coriales festoneadas, depósitos de sales cálcicas, inclusiones de trofoblasto y cisternas vellositarias. Del cordón umbilical se identificaron alteraciones del enrollamiento, inserción, número de vasos y longitud. La asociación entre los hallazgos morfológicos y las variables clínicas se evaluó calculando el análisis de *odds ratio* (OR) crudos con intervalos de confianza (IC) del 95%. El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata 14.2.

Resultados

Se identificaron un total de 42 casos de aborto y muerte perinatal con sospecha de cromosopatías entre 2012 y 2013. En 35 casos (83%) se analizó tanto feto como placenta. La mediana de edad gestacional fue de 15,5 semanas y la mediana de edad materna de 32,5 años. En la mayoría de los casos había antecedente de aborto previo; en 4 casos se clasificó a las madres como abortadoras recurrentes, es decir, tenían 2 o más abortos previos. De acuerdo con la edad gestacional, la mayoría ocurrió en el primer trimestre (81%), el 9,5% en el segundo y tercer trimestres. El 90,5% de los casos tuvo control prenatal. En 14 casos (37,8%) se describieron hallazgos ecográficos anormales (discutidos adelante). Se observó que 3 de los 4 casos que no tuvieron control prenatal, presentaron malformaciones mayores (encefalocele, defecto central del cierre

de la pared abdominal, fisura labial, riñón en herradura y arteria umbilical única). Las enfermedades maternas no se observaron más frecuentes en los casos de anomalías. En solo dos casos se describió exposición a teratógenos (cigarrillo y metotrexato); pero no se describe el momento de su suspensión respecto al inicio del embarazo, ni la magnitud del consumo. En ambos casos, coincidió con malformaciones; el caso de exposición a metotrexato presentó gastrosquisis e hiperenrollamiento del cordón umbilical. En el caso de exposición a tabaco se confirmó trisomía 18 por cariotipo, el paciente presentó quistes bilaterales en plexos coroideos, microtía derecha, arteria umbilical única, agenesia de radio derecho, pie equinovaro bilateral reductible, pie en mecedora, megacisterna magna, comunicación interventricular y coartación de aorta.

La mayoría de anomalías (71,4%) se presentó en los fetos del grupo de gestantes con edades entre los 18 y los 35 años. El 12% tenía diagnóstico prenatal por cariotipo: dos pacientes con monosomía X, dos con trisomía 18 y uno con trisomía 21. En un caso con fenotipo sugestivo de síndrome de Turner se obtuvo cariotipo prenatal normal. En el 37,8% se contó con reporte de ecografía prenatal. Se evidenció que en todos los casos que tenían ecografía indicadora de restricción del crecimiento intrauterino (9,5%) se presentó cardiopatía.

Al comparar los hallazgos ecográficos con los descritos en las autopsias, en el 42,8% de esos casos se encontraron hallazgos clínicos y anatomopatológicos que no se describieron en la ecografía prenatal. Había coincidencia entre la descripción de los hallazgos en la ecografía prenatal y la autopsia fetal en el 57,2% de los casos, especialmente en cardiopatías congénitas y eritroblastosis fetal (tres casos) y pie equinovaro (dos casos).

Las anomalías que con mayor frecuencia no fueron identificadas en ecografía fueron arteria umbilical única y pie equinovaro, en dos casos cada uno. La autopsia permitió identificar braquidactilia, rizomelia, cuello corto, clinodactilia, microtía y mano en garra, que no habían sido descritos en ecografía prenatal.

No hubo especificidad para algún hallazgo morfológico en relación con variables clínicas. En cuanto a los hallazgos fenotípicos, se encontraron malformaciones en todos los sistemas, que se agruparon según su aparición más frecuente en las cromosomopatías más comunes.

En la placenta y en el cordón umbilical se encontraron alteraciones en el 97,6% de los casos. Las vellosidades coriales festoneadas fueron el hallazgo más frecuente, con 23 casos. Esto, en conjunto con las cisternas vellositarias y las inclusiones trofoblásticas, constituye el conjunto de alteraciones que sugieren alteración cromosómica de base. Las alteraciones del cordón umbilical son frecuentes también en estos casos, como alteración del enrollamiento (híper o pipoenrollamiento), inserciones anormales, arteria umbilical única y enrollamiento contrario. Los hallazgos placentarios son semejantes para todos los casos, sin relaciones estadísticas distintivas con algunos cambios morfológico-fetales.

Se identificaron 75 malformaciones entre mayores y menores. Las anomalías en extremidades fueron las más frecuentes, al estar en el 76,2% de los casos, seguidas de cabeza y cuello. La anomalía mayor más frecuente fue el pie equinovaro, en 12 casos, y la anomalía menor más descrita fue la clinodactilia, en 16 casos. De acuerdo con la presentación de anomalías por sistemas, las malformaciones se presentaron en cabeza y cuello (37%), en extremidades (26,6%), en el sistema cardiovascular (13,3%), en el sistema genitourinario (8%), en sistema digestivo y abdomen (6,6%), en el sistema nervioso central (5,4%) y en tórax y pulmón (2,7%). Se clasificaron los casos según la cromosomopatía más probable, según el fenotipo y se observaron los cambios en cordón umbilical y placenta.

Discusión

En la literatura revisada no se han descrito diferencias significativas de cromosomopatías entre los sexos (22). Nosotros tampoco encontramos diferencia significativa en la

distribución por sexo en nuestra población (femenino: 50% contra masculino: 42,9%).

La media de edad gestacional (15,5 semanas de gestación) fue menor de lo observado por Vimercati *et al.* (23) y Papp *et al.* (24), quienes reportaron 20,3 semanas (hallazgos ecográficos y de autopsia en casos de malformaciones fetales) y 22 semanas (hallazgos de autopsia fetal en casos de diagnóstico prenatal de trisomías 13, 18 y 21), respectivamente. Otra serie, basada en abortos espontáneos y diagnóstico genético, mostró menor edad gestacional promedio: 9,7 semanas (25). Las diferencias en las medias de edad gestacional con relación a algunas series reportadas en la literatura dependen de las edades seleccionadas; algunas incluyen fetos del segundo trimestre y otros, como el presente estudio, incluyen el primer trimestre de la gestación. La distribución de los abortos y muertes perinatales de acuerdo con la edad materna es similar a lo descrito en la literatura: hay mayor incidencia entre los 18 y los 35 años (73,8%) (26,27), seguido del grupo de mayores de 35 años (23,8%) y las menores de 18 años (2,4%) (15).

Llama la atención que no se presentaron cardiopatías ni anomalías del sistema nervioso central en el caso de la gestante menor de 18 años ni en las mayores de 35 años. También que un caso de gastrosquisis se encontró en una gestante de 39 años, contrario a lo descrito en la literatura. La distribución de las anomalías por sistemas que encontramos (cabeza, cuello y extremidades) discrepó de los resultados reportados por Vimercati *et al.* (23): anomalías múltiples, anomalías cardiovasculares (19%) y anomalías en el sistema nervioso central (16%). No descartamos subdiagnóstico en estas últimas en nuestra población, dado el elevado número de individuos con maceración; esta última hace que desde la autopsia sea muy difícil la evaluación del sistema nervioso central, por cambios de licuefacción. Para ello, lo recomendado es la resonancia nuclear magnética previa a la autopsia (28).

Las diferencias encontradas entre los hallazgos ecográficos y los de autopsias fue superior a lo publicado previamente (12%) (23). Por otra

parte, la coincidencia entre esos mismos hallazgos fue superior a otras observaciones (49% y 51,1%) (23,29). La literatura sobre el tema dice que los hallazgos ecográficos prenatales tienen una tasa de diagnósticos falsos positivos y falsos negativos (13), por lo que el aporte del estudio anatomopatológico del feto es una herramienta valiosa para evaluar la precisión de la ecografía prenatal y completar los hallazgos, a fin de mejorar la precisión diagnóstica (23,24). En nuestro medio, donde el estudio genético no es rutinario, la autopsia fetal aporta información morfológica y etiológica (29).

La autopsia fetal incluye el estudio de la placenta en la mayoría de los casos. Los hallazgos de anomalías en la placenta y en el cordón umbilical fueron frecuentes; también comunes a todas las cromosopatías, por lo que no permiten diferenciar entre ellas. Sin embargo, son útiles para apoyar la sospecha diagnóstica de trastorno cromosómico, principalmente cuando el feto es muy pequeño y sus cambios son muy sutiles. Algunas anomalías fetales comunes a varias cromosopatías cumplen un papel similar, como la malformación linfática macroquística cervical (higroma quístico), pterigion axilar y braquidactilia.

Conclusiones

Se analizaron características morfológicas durante autopsias fetales y se encontraron con mayor frecuencia en cabeza, cuello y extremidades. La placenta presenta cambios concomitantes con el feto. Los hallazgos fenotípicos, sin duda, no son suficientes para diferenciar entre cromosopatías, por lo que es necesario la confirmación del diagnóstico por técnicas citogenéticas o moleculares. Sin embargo, se ratifica la utilidad de la autopsia fetal como herramienta complementaria para evaluar la precisión de la ecografía prenatal y para orientar los casos de sospecha de alteraciones cromosómicas.

Referencias

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(2):76-83.
2. Sakamoto A, Kamada Y, Kubo K, Hasegawa T, Kotani S, Nakatsuka M, et al. Slow fetal heart rate before miscarriage in the early first trimester predicts fetal aneuploidy in women with recurrent pregnancy loss. *Acta Med Okayama.* 2018;72(1):61-6.
3. Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: the "black box" of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update.* 2002;8(4):333-43.
4. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril.* 1996;66(1):24-9.
5. Kutteh WH. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):161-8.
6. Forero M, Lucena E, Esteban C. Frecuencia de mosaicismos de baja proporción del cromosoma x en parejas con antecedente de aborto recurrente. *Rev Cienc Salud.* 2006;4(supl 1):23-45.
7. Haoud K, Mellali S, Gouas L, Tchirkov A, Vago P, Moulessehou S. Prevalence of aneuploidies in products of spontaneous abortion: interest of FISH and MLPA. *Morphologie.* 2014;98(320):40-6.
8. Horn L-C, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(2):134-8.
9. Stocker JT. The pediatric autopsy. En: Stocker JT, Dehner LP HA,

- editores. *Pediatric pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 1-18.
10. McFadden D. First and second trimester pregnancy loss. In: Stocker JT, Dehner LP HA, editores. *Pediatric pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. pp. 56-71.
11. van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(12):1951-9.
12. Kapur RP SJ. Chromosomal abnormalities. En: Stocker JT, Dehner LP HA, editores. *Pediatric pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 72-93.
13. Khong TY. Spontaneous abortion and the pathology of early pregnancy. En: Keeling JW KT, editor. *Fetal and neonatal pathology*. 4th ed. London: Springer; 2007. p. 102-22.
14. Ruiz-Ruiz J, Corredor-Sánchez E, García-Perlaza C, Madero-Cervera J, López C, León M et al. Embrioscopia en aborto retenido. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2006;57:207-10.
15. Zarante I, Franco L, López C FN. Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Biomédica*. 2010;30:65-71.
16. Park S-J, Jung EH, Ryu R-S, Kang HW, Chung HD, Kang H-Y. The clinical application of array CGH for the detection of chromosomal defects in 20,126 unselected newborns. *Mol Cytogenet*. 2013;6(1):21.
17. Heinonen OP. Spontaneous abortions, stillbirths and birth defects in epidemiological search for risk indicators. *Dev Toxicol Environ Sci*. 1986;12:63-76.
18. Morales J, Luna L, Mutchinick M. Epidemiología de las malformaciones congénitas. En: Del Castillo Ruiz V, Dulijh R, Zafrá de la Roa G, editores. *Genética clínica*. México D. F.: Manual Moderno; 2001. p. 345-50.
19. Khoury MJ, Erickson JD. Recurrent pregnancy loss as an indicator for increased risk of birth defects: a population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(4):404-16.
20. Kort JD, McCoy RC, Demko Z, Lathi RB. Are blastocyst aneuploidy rates different between fertile and infertile populations? *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(3):403-8.
21. García R, García N, Olaya M, Suárez-Obando F. El mortinato y el mortinato malformado como urgencias médicas: propuesta de manejo interdisciplinario. *Pediatría (Santiago)*. 2010;43(3):166-76.
22. Zarante AM, García G, Zarante I. Evaluación de factores de riesgo asociados con malformaciones congénitas en el programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Bogotá entre 2001 y 2010. *Univ Méd*. 2012;53(1):11-25.
23. Vimercati A, Grasso S, Abruzzese M, Chincoli A, de Gennaro A, Miccolis A, et al. Correlation between ultrasound diagnosis and autopsy findings of fetal malformations. *J Prenat Med*. 2012;6(2):13-7.
24. Papp C, Szigeti Z, Joó JG, Tóth-Pál E, Hajdú J, Papp Z. The role of perinatal autopsy in the management of pregnancies with major fetal trisomies. *Pathol Res Pract*. 2007;203(7):525-31.
25. Mora-Alferez P, Paredes D, Rodríguez O, Quispe E, Chavesta F, Klein de Zigelboim E, et al. Anomalías cromosómicas en abortos

espontáneos. *Rev Peru Ginecol y Obstet.* 2016;62(2):141-51.

26. Muñetón C, Ramírez J, Vásquez G, Agudelo B. Estudios citogenético y morfológico en producto de aborto espontáneo procedentes de diferentes servicios de ginecoobstetricia de la ciudad de Medellín. *Iatreia* [Internet]. 1998;11(4):145-61. Disponible en: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/3666>.

27. Piercecchi-Marti MD, Liprandi A, Sigaudy S, Fredouille C, Adalian P, Figarella-Branger D, et al. Value of fetal autopsy after medical termination of pregnancy. *Forensic Sci Int.* 2004;144(1):7-10.

28. Woodward PJ, Sohaey R, Harris DP, Jackson GM, Klatt EC, Alexander AL, et al. Postmortem fetal MR imaging: comparison with findings at autopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(1):41-6.

29. Starikov R, Inman K, Chen K, Lopes V, Coviello E, Pinar H, et al. Comparison of placental findings in type 1 and type 2 diabetic pregnancies. *Placenta.* 2014;35(12):1001-6.