

APROXIMACIÓN AL ESTUDIO DEL SÍNDROME DE EDWARDS (RC-147)

Isabel Mauriz Turrado (Facultad de CC Biológicas y Ambientales - bioimt00@unileon.es)

José Manuel Martínez Pérez (Facultad de Veterinaria - jmarp@unileon.es)
Universidad de León

Resumen

El síndrome de Edwards es una patología humana descrita por John H. Edwards en los años sesenta. Se trata de una aneuploidía que se caracteriza por la presencia de un cromosoma adicional en el par 18, de ahí que otra de sus acepciones sea la de trisomía 18. Su distribución no sugiere predilección alguna por raza o área geográfica, aunque sí tiene más incidencia en el sexo femenino. Se trata de un síndrome que conlleva unas malformaciones de carácter letal, con unas expectativas de vida muy reducidas.

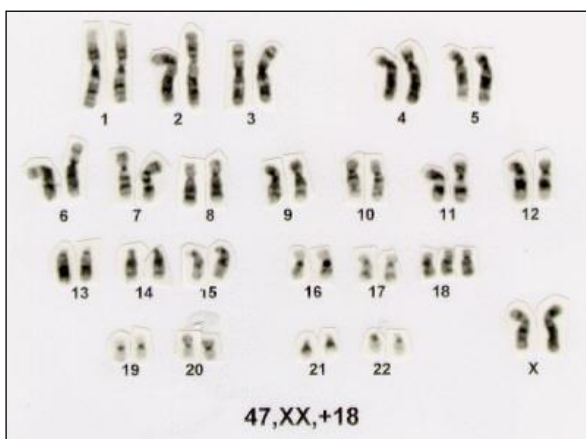
Introducción

Una anomalía cromosómica se define como cualquier alteración en la dotación de cromosomas (número) y/o en la morfología de los mismos. Cuando existen uno o más juegos de cromosomas completos, se habla de euploidía (triploidía, tetraploidía, y en general poliploidía). En caso de existir un defecto de cromosomas, se habla de monosomía. Si la modificación es en cromosomas incompletos, la denominación es aneuploidía.

Las alteraciones estructurales se refieren a cambios en la forma y/o tamaño de un cromosoma. Cuando el material genético se conserva en el cromosoma modificado, la alteración es equilibrada, mientras que si se gana o pierde material genético, es desequilibrada. Son consecuencia de roturas y uniones anómalas bajo la influencia de agentes externos que la célula no puede reparar. Las alteraciones estructurales básicas son las roturas que ocasionan bien la formación de una deleción o de un fragmento sin centrómero.

Casi la mitad de las alteraciones cromosómicas que se encuentran en el recién nacido son la presencia de un cromosoma extra (aneuploidía), ya que las monosomías totales son incompatibles con la vida. Las trisomías constituyen la anomalía cromosómica más frecuente y, dentro de éstas, las más conocidas son la trisomía 21 (síndrome de Down), la trisomía 18 (síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (síndrome de Patau). Sólo los niños con síndrome de Down sobreviven hasta la edad adulta, mientras que los que tienen trisomías 18 y 13 mueren, por lo general, antes del primer año. El tipo de mutación implicado el síndrome de Edwards es una aneuploidía, que afecta por lo general a un par cromosómico. Son más graves cuando afectan a un autosoma que a un cromosoma sexual, y más severas las pérdidas de cromosomas (monosomías) que

las ganancias (trisomía). La ausencia completa de un par cromosómico es incompatible con la vida.



Cariotipo de una mujer con trisomía 18

Las anomalías de los cromosomas sexuales tienen una menor repercusión fenotípica que las de los restantes autosomas y suelen tener un componente de esterilidad. Las alteraciones más frecuentes de los cromosomas sexuales son el síndrome de Turner (45, X), el síndrome de Klinefelter (47, XXY), el síndrome de la triple X (47, XXX) y el síndrome de la doble Y (37, XYY). Además, los cromosomas sexuales pueden experimentar, como los autosomas, alteraciones morfológicas (translocaciones entre dos cromosomas sexuales o translocaciones entre un cromosoma sexual y un autosoma).

El síndrome de Edwards, patología descrita por John H. Edwards en 1960 (Edwards *et al*, 1960) y más conocida como trisomía E ó 18, es una aneuploidía humana que se caracteriza por la presencia de un cromosoma adicional completo en el par 18, aunque este grupo de investigadores lo fijaba en el cromosoma 17 (Seebach *et al*, 1977). En ese mismo año fue confirmado por Patau *et al*, y posteriormente por Yunis *et al* en 1964. También puede presentar este cromosoma parcialmente o un “mosaicismo” en las células fetales (Forrester y Merz, 1999). No se ha demostrado la existencia de una mayor incidencia entre individuos de una determinada raza o etnia. Mientras que la trisomía 18 está normalmente asociada con la duplicación del cromosoma completo, existen casos individuales donde se ha detectado una serie de duplicaciones de distintas regiones del cromosoma 18 (Boghosian-Sell *et al*, 1994).

EDAD	Nº INDIVIDUOS	Nº HOMBRES	Nº MUJERES	EDAD ± SD
Al nacimiento	13	3	10	30.8 ± 1.9
Prenatal	18	7	11	40.9 ± 0.8
Otras edades	11	6	5	31.8 ± 2.0
Abortos	8	4	4	36.8 ± 3.0

Población de estudio con trisomía 18 en relación con la edad materna de concepción

El promedio de la edad materna ha sido $35,9 \pm 7,1$ años. Se verificó la estrecha relación entre la edad materna y la trisomía 18. Sin embargo, en los casos de problemas durante la mitosis, esta edad parece no tener relevancia.

Los resultados acontecidos son similares a las trisomías 16 y 21 (síndrome de Down). En este último síndrome, la no disyunción materna se produce en un 95% de los casos, y se sabe que es debido a la no disyunción en la meiosis I (Sherman, 1991). No hay razón hasta el momento para decir que la no disyunción de los cromosomas 16, 18 y 21 tenga una etiología similar.

El síndrome de Edwards. Concepto

Patología de carácter poli-malformativa, consecuencia de un balance cromosómico incorrecto debido a la existencia de tres cromosomas 18. Su frecuencia se calcula entre 1/6000 - 1/13000 de los individuos nacidos vivos; Sheebach *et al* (1977), De Grouchy y Turleau (1984), y Pal *et al* (2007) lo cifran en 1/8000 aprox. Se da en todas las razas y zonas geográficas. Debido a su alta tasa de mortalidad en los recién nacidos se ha considerado como una enfermedad de tipo letal. Las expectativas de vida de un recién nacido con trisomía completa del par 18 no superan el año. Es tres veces más común en niñas que en niños, aunque sólo hay especulaciones sobre la causa de la hipotética desproporción sexual (Campusano, 1972). La media de peso vivo al nacer es baja, sobre 2,240 kg (Mewar *et al*, 1993). La mortalidad es del 90-95% en el primer año de vida, la media de supervivencia está entre 1-3 meses (Boghosian-Sell *et al*, 1994). Pese a ello hay casos extraños, como el de una mujer de 19 años de edad con este síndrome (Petek *et al*, 2003), teniendo en cuenta que la patología genera insuficiencias en órganos vitales. Todo esto es probable a defectos congénitos y a la influencia del ambiente en el individuo control.

Los estudios de genética molecular no han descrito con claridad las regiones puntuales que necesitan ser duplicadas para que se produzca el fenotipo característico del síndrome Edwards. Hasta el momento sólo se conocen dos regiones del brazo largo: 18q12-21 y 18q23. Las regiones cromosómicas críticas del síndrome de Edwards no están claras. Algunos autores sugieren que pudiera ser la región proximal a 18q12.2 (Muecke *et al*, 1982), otros implican a la banda 18q21 (Matsuoka *et al*, 1981), y los eclécticos amplían el rango combinando 18q11 y 18q22-qter (Turleau y De Grouchy, 1977). De hecho, varios individuos con trisomías parciales en el cromosoma 18, tales como 18q2, 18p o 18q1 son reportados en la literatura científica (Pal *et al*, 2007). Mientras individuos con trisomía parcial por la duplicación de 18q21.1-qter son descritos como síndrome de Edwards (Matsuoka *et al*, 1981), otros con duplicaciones en 18q12.3-qter y 18q21.2-qter no presentaban dicho fenotipo (Turleau y De Grouchy, 1977). La revisión de los fenotipos producidos por varias regiones triplicadas del cromosoma 18 sustentan la hipótesis de que ninguna de las áreas dentro de dicho cromosoma son suficientes para producir el síndrome que aquí tratamos (Wilson *et al*, 1990). Lo que queda patente es que no hay una única región dentro de la banda 18q excluyente en la producción del fenotipo de la trisomía, la conjunción de alteraciones en varias regiones dentro del cromosoma está clara. Asimismo, la duplicación de 18q12.3-18q22.1 puede estar asociada con el retraso mental de la mayor parte de los individuos afectados (Boghosian-Sell *et al*, 1994).



Heredabilidad

La mayoría de los casos de trisomía 18 no se transmiten porque ocurren como eventos aleatorios durante la biología del desarrollo. Un error en la división celular es conocido como resultado de la no disyunción en una celda de reproducción con un número anormal de cromosomas. Por ejemplo, un óvulo o espermatozoide pueden obtener una copia adicional del cromosoma 18; si una de estas células atípicas de reproducción contribuye a la composición genética de un niño, éste tiene un cromosoma 18 extra en cada una de sus células del cuerpo.

La trisomía 18 “mosaico” tampoco se hereda. Es un evento al azar durante la división celular en el desarrollo temprano de embriones. Como resultado de esto, algunas de las células del cuerpo tienen dos copias del cromosomas 18, y otras células tienen tres copias de este cromosoma.

La translocación de la trisomía 18 se puede transmitir a la descendencia (Tayel *et al*, 1988). Una persona afectada puede portar un reordenamiento de material genético entre el cromosoma 18 y otro cromosoma. Este reordenamiento se llama translocación equilibrada porque no hay material adicional del cromosoma 18. A pesar de no presentar signos de la trisomía 18, las personas que llevan este tipo de translocación equilibrada tienen riesgo de que su descendencia tenga dicha alteración.

Epidemiología

La enfermedad se ha descrito hasta el momento con mayor frecuencia en embarazos de mujeres de edad superior a los 35 años, aunque puede presentarse en mujeres más jóvenes. Investigaciones posteriores sugieren que el origen de la trisomía 18 es la no disyunción de los cromosomas durante la meiosis o mitosis post-zigótica. Pal *et al* (2007) lo define como la delección del brazo “p” y la triplicación del brazo “q” por una división incorrecta durante la meiosis. Se ha observado que alrededor del 50% de los errores en la separación de los cromosomas en la ovogénesis tuvieron lugar durante la meiosis II. El resto de trisomías humanas suelen mostrar una frecuencia de errores mayor en la meiosis I.

Las causas de la no disyunción cromosómica se siguen barajando. En la actualidad se relacionan con polimorfismos maternos en enzimas que participan en procesos metabólicos. Las investigaciones han propuesto un aumento significativo en los

polimorfismos del gen MetilenTetraHidroFolato Reductasa (MTHFR), que parece estar implicado en el desarrollo de la trisomía (Hassold *et al*, 2001). Este gen, cuyo número de acceso en el *GenBank* es HSU09806, fue aislado por Goyette *et al* en 1994 y tiene 2196 pares de bases.

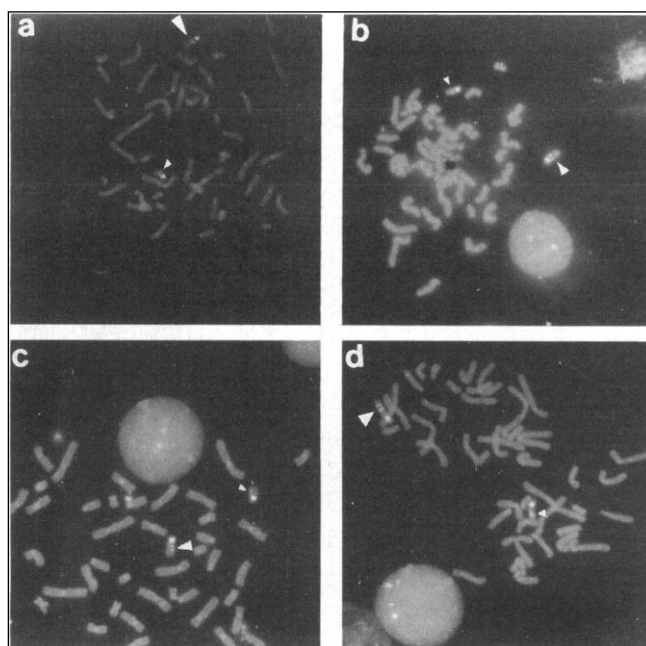
Etiopatogenia y diagnóstico

Se ha demostrado una multitud de defectos asociados a esta aberración cromosómica, entre los que hay dimorfismos faciales (microcefalia, frente estrecha, labio leporino), dimorfismos del músculo esquelético (pelvis estrecha, cuello alado), anomalías del sistema nervioso central (ventriculomegalia, megacisterna magna, quiste de fosa posterior), alteraciones visibles en el cuello (higroma quístico), defectos septales cardiacos, coartación aórtica, anomalías gastrointestinales (hernia diafragmática, onfalocele) (Binkert *et al*, 1990), patologías genitourinarias (riñón poliquístico, pielonefritis), polidactilia, etc., aunque la enfermedad congénita cardiaca es la principal causa de fallecimiento (Van Dyke y Allen, 1990).

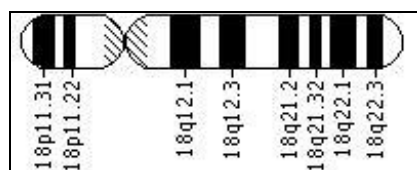
Mediante la prueba de detección cuádruple, efectuada a partir de muestras de sangre periférica materna durante el embarazo, se puede determinar si el futuro bebé estará en riesgo de presentar ciertos defectos congénitos. La prueba mide los niveles de cuatro hormonas del embarazo:

- a) Alfa-FetoProteína (AFP): una proteína producida por el bebé.
- b) Gonadotropina Coriónica Humana (GCH): una hormona producida en la placenta.
- c) Estriol libre (uE3, por sus siglas en inglés): una forma de la hormona estrógeno producida en el feto y la placenta.
- d) Inhibina A: una hormona secretada por la placenta.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la detección de la trisomía parcial o completa del cromosoma 18. El análisis convencional de carácter citogenético a partir de cromosomas metafásicos ha sido mejorado tras la introducción de estudios moleculares basados en el FISH (*Fluorescent In Situ Hybridisation*), a partir de cromosomas obtenidos tras purificar y cultivar linfocitos de sangre periférica. El uso del FISH ofrece un simple y rápido método para definir con precisión la extensión de la duplicación en el cromosoma 18 (Boghosian-Sell *et al*, 1994) [**Ver fotografías**]. Una ventaja que presenta es la visualización directa del



segmento duplicado. Permite corregir errores que podrían aparecer con la otra técnica. Además, la orientación del fragmento duplicado puede ser fácilmente reconocida usando el FISH multicolor (Boghosian-Sell *et al*, 1994). Los estudios moleculares detallados pueden mostrar la respuesta y deberían ser realizados siempre que sea posible (Pal *et al*, 2007). De hecho, si se comparan los resultados obtenidos de estudios citogenéticos y moleculares, puede haber diferencias significativas; por ejemplo, mientras en los primeros se determina que la región duplicada causante del síndrome de Edwards implica a 18q12.2-q22.2, en los de genética molecular (Kline *et al*, 1992) se indica una pequeña duplicación a nivel de 18q12.3-q21.31 (Mewar *et al*, 1993). Igualmente, mientras que los procedimientos de Southern blot son difíciles de interpretar, las técnicas moleculares a partir de cantidades suficientes de ADN placentario son más fáciles y exactas en su determinación (Marion *et al*, 1988; Mewar *et al*, 1993). Otras técnicas implican el uso de marcadores de ADN (Verma y Babu, 1989), hibridación con sondas radioactivas (Feinberg y Vogelstein, 1983), RFLP's o microsatélites (Hassold *et al*, 1991; Fisher *et al*, 1993).



← Esquema del cromosoma 18

Los problemas más frecuentes en los supervivientes son:

1. *Dificultades en la alimentación*: la mayoría necesitará alimentación mediante sonda nasogástrica. Puede 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.

2. *Escoliosis*: puede afectar a la calidad de vida de los que lleguen a edad adulta. No parecen ser de utilidad los aparatos ortopédicos; lo mejor y más cómodo es usar almohadones o respaldos de madera que se colocan en la cuna o en el carrito para modificar la postura del niño.

3. *Estreñimiento*: la solución es realizar enemas.

4. *Infecciones*: neumonía, otitis media e infecciones urinarias.

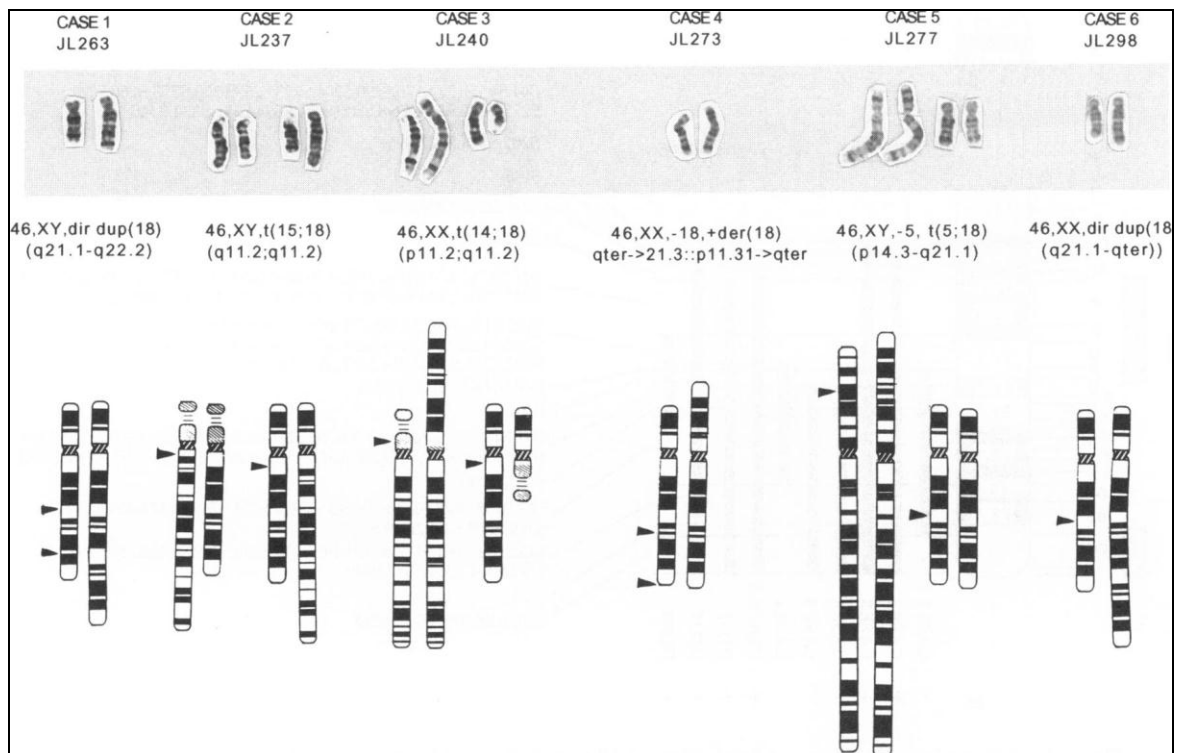
5. *Desarrollo psíquico/motor*: importante retraso. En un grupo de supervivientes con edad media cronológica de 8 años, la edad media de desarrollo fue de 6.8 meses. Hasta el momento no tiene cura esta aberración cromosómica.

Estudios relacionados con la trisomía 18

Multitud de investigaciones se han llevado a cabo desde los años sesenta para averiguar la etiopatogenia del síndrome de Edwards. Por ejemplo, haciendo una relación desde los más recientes, el trabajo desarrollado por Savva *et al* (2010) pretendió observar si influía la prevalencia de la edad materna en los síndromes de Patau, de Edwards y de Down en Reino Unido. La prevalencia desde 1997 hasta 2004

en Inglaterra y Gales fue de 1,4 por 10000 nacimientos en la trisomía 13, y de 2,4 en la trisomía 18. En el intervalo de año 1989-1996 aumentó un 13% en la trisomía 13 y llegó a tener un incremento más considerable en el caso de la trisomía 18, de hasta un 25 %.

El grupo de Souza *et al* (2009) estudió lo ocurrido tras embarazos en los que el primogénito hubiera sufrido una trisomía 13 (síndrome de Patau), 18 (síndrome de Edwards) o 21 (síndrome de Down), en Australia. El riesgo relativo de trisomía posterior a quince semanas de gestación se calculó comparando el número observado de trisomías con el número esperado de trisomías posteriores en función de la edad materna. Se dedujo que las mujeres que sufrieran embarazos con resultados de una trisomía tenían una mayor predisposición a repetir en su hipotética descendencia.



Porción de los cariotipos de 6 casos con trisomía 18 parcial (Boghosian-Sell *et al*, 1994)

Ha habido un caso muy extraño en la literatura científica (Tennakoon *et al*, 2008), que trata de un varón recién nacido que sufrió síndrome de Edwards con trisomía doble (48 XYY, +18). Este niño nació de una madre de 28 años y, *a priori*, no se dedujo en sus antecesores ningún caso de *diabetes mellitus* y tampoco de exposición a productos químicos; es un caso inusual. Dos años antes, Murawski *et al* reportaron un caso de síndrome de Edwards durante un embarazo, complicado con una incompatibilidad serológica y una preclampsia, donde diagnosticaron la trisomía 18 gracias a la utilización de una amniocentesis y una ecografía. Tampoco hay que olvidar cómo se demostró el origen parental en un caso de síndrome de Edwards (Babu y Verma, 1986).

También existen casos típicos de mosaico en la trisomía 18. Se produce cuando, en dos líneas de células existentes en el mismo individuo, una línea de células tiene dos copias del cromosoma 18, mientras que la otra tiene tres copias. Su diagnóstico es variable; puede haber niños con retraso mental congénito severo y otros en los que la

supervivencia es muy alentadora. Tucker *et al* (2007) indican el caso de unos adultos con mosaico del síndrome de Edwards que hasta que no llegaron a tener descendencia no se descubrió su enfermedad; la trisomía completa se desarrolló en sus hijos. Shashi *et al* (1996), describe a un recién nacido que tenía un defecto cardíaco congénito complejo y anomalías menores, indicativos de la trisomía 18. Murió en el período neonatal. Mediante la técnica FISH con muestras provenientes de la necropsia, un número significativo de hepatocitos (17%) presentaban trisomía para el cromosoma 18. Su grupo llegó a la conclusión de que el mosaicismo de la trisomía 18, evidente en el hígado, podía ser falso, y que el patrón de anomalías, junto con la consanguinidad de los padres, podría sugerir un nuevo síndrome autosómico recesivo. Asimismo, las malformaciones anatómicas no eran exactamente iguales a las mostradas por el síndrome de Edwards.

Conclusión

- La trisomía 18 representa la segunda aneuploidía viable más frecuente en la especie humana, con una incidencia aproximada de 2 por cada 10000 nacidos vivos.
- El síndrome del Edwards es un desorden cromosómico genético causado por un error en la división celular que origina como resultado un tercer cromosoma adicional 18. Esta aberración cromosómica es poco conocida, no solamente porque tiene poca prevalencia, sino debido a que se asocia a una alta letalidad intrauterina y neonatal precoz. En abortos espontáneos, la trisomía 18 corresponde al 3% de las trisomías autosómicas observadas. En la mayoría de los casos esta enfermedad tiene su causa en embarazos de mujeres mayores de 35 años.
- La mayoría de los casos de trisomía 18 no se hereda, porque ocurren como eventos aleatorios durante la formación de óvulos y espermatozoides, pero la translocación de la trisomía 18 se puede heredar. Se ha observado que el 50% de los errores en la separación de los cromosomas en la ovogénesis se presentaron durante la meiosis II. Esto es diferente en el resto de las trisomías mencionadas en este trabajo.
- Las principales anomalías estructurales incluyen labio leporino, atresia esofágica, defectos cardíacos, hernia diafragmática, onfalocelo, espina bífida, defectos urogenitales, arteria umbilical única y alteraciones posturales de manos y pies. Los pocos pacientes que sobreviven tienen muchos problemas, algunos de los cuales son las dificultades en la alimentación, escoliosis, estreñimiento e infecciones.
- El cariotipo fetal se determina mediante biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis o cordocentesis, de acuerdo a la edad gestacional y características individuales de cada caso.
- Estudios citogenéticos en individuos afectados han logrado demostrar que aproximadamente un 95% de los casos se corresponden con una trisomía 18 completa debido a la no disyunción meiótica, un 3% a mosaicismo, y un 2% a translocaciones que originan síndromes parciales de trisomía 18.

Bibliografía

BABU, A. y VERMA, R.S. (1986). The heteromorphic marker on chromosome 18 using restriction endonuclease AluI. *Am J Hum Genet* 38, 549-554.

BINKERT, F.; STRANZINGER, J. y SCHINZEL, A. (1990). Partial trisomy of chromosome 18(pter-q12) following a familial 18:21 translocation rep(18:21)(q21;q11). *Hum Her* 40, 81-84.

BOGHOSIAN-SELL, L.; MEWAR, R.; WILBUR, H.; SHAPIRO, R.M.; ZACKAL, E.H.; CAREY, J.; DAVIS-KEPPEN, L.; HUDGINS, L. y OVERHAUSER, J. (1994). Molecular mapping of the Edwards syndrome phenotype to two noncontiguous regions on chromosome 18. *Am J Hum Genet* 55, 476-483.

CAMPUSANO, C. (1972). Genetic basis of malformations. Ann Arbor.

DE SOUZA, E.; HALLIDAY, J.; CHAN, A.; BOWER, C. y MORRIS, J. (2009). Recurrence risks for trisomies 13, 18 and 21. *Am J Med Genet A* 149a, 2716-2722.

EDWARDS, J.H.; HARNDEN, D.G. y CAMERON, A.H. (1960). A new trisomic syndrome. *Lancet* 1, 787-789.

FEINBERG, A.P. y VOGELSTEIN, B. (1983). A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity. *Anal Biochem* 132, 6-13.

FISHER, J.M.; HARVEY, J.F.; LINDENBAUM, R.H.; BOYD, P.A. y JACOBS, P.A. (1993). Molecular studies of trisomy 18. *Am J Hum Genet* 52, 1139-1144.

FORRESTER, M.B. y MERZ, R.D. (1999). Trisomies 13 and 18: prenatal diagnosis and epidemiologic studies in Hawaii, 1986-1997. *Genet Test* 3, 335-340.

GOYETTE, P.; SUMNER, J.S.; MILOS, R.; DUNCAN, A.M.; ROSENBLATT, D.S.; MATTHEWS, R.G. y ROZEN, R. (1994). Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 7, 195-200.

HASSOLD, T.J.; PETTAY, D.; FREEMAN, S.B.; GRANTHAM, M. y TAKAESU, N. (1991). Molecular studies of non-disjunction in trisomy 16. *J Med Genet* 28, 159-162.

HASSOLD, T.J.; BURRAGE, L.C.; CHAN, E.R.; JUDIS, L.M.; SCHWARTZ, S.; JILL-JAMES, S.; JACOBS, P.A. y SIMON-THOMAS, N. (2001). Maternal folate polymorphisms and the etiology of human non-disjunction. *Am J Hum Genet* 69, 434-439.

<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-18> (Página web).

KLINE, A.D.; ROJAS, K.; MEWAR, R.; MOSHINSKY, D. y OVERHAUSER, J. (1992). Somatic cell hybrid deletion map of human chromosome 18. *Genomics* 13, 1-6.

MARION, R.W.; CHITAYAT, D.; HUTCHEON, R.G.; NEIDICH, J.A.; ZACKAI, E.H.; SINGER, L.P. y WARMAN, W. (1988). Trisomy 18 score: a rapid and reliable diagnostic test for trisomy 18. *J Pediat* 113, 45-48.

MATSUOKA, R.; MATSUYAMA, S.; YAMAMOTO, Y.; KUROKI, Y. y MATSUI, L. (1981). Trisomy 18q: a case report and review of karyotype: phenotype correlations. *Hum Genet* 57, 78-82.

MEWAR, R.; KLINE, A.D.; HARRISON, W.; ROJAS, K.; GREENBERG, F. y OVERHAUSER, J. (1993). Clinical and molecular evaluation of four patients with partial duplications of the long arm of chromosome 18. *Am J Hum Genet* 53, 1269-1278.

MUECKE, J.; TRAUTMANN, U.; SANDIG, K.R. y THIELE, H. (1982). The crucial band for phenotype of trisomy 18. *Hum Genet* 60, 205.

MURAWSKI, M.; GRYBOS, M.; ZALEWSKA, D. y SYMONOWICZ, K. (2006). A case of Edwards' syndrome in pregnancy complicated by serologic incompatibility and preeclampsia. *Ginekol Pol* 77, 952-956.

PAL, S., SITI, M.I.; ANKATHIL, R. y ZILFALIL, B.A. (2007). Two cases of isochromosome 18q syndrome. *Singapore Med J* 48, e146.

PATAU, K.; SMITH, D.W.; THERMAN, E.; INHORN, S.L. y WAGNER, H.P. (1960). Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1, 790-793.

PETEK, E.; PERTL, B.; TSCHERNIGG, M.; BAUER, M.; MAYR, J.; WAGNER, K. y KROISEL, P.M. (2003). Characterisation of a 19-year-old "long-term survivor" with Edwards syndrome. *Genet Couns* 14, 239-244.

SAVVA, G.M.; WALKER, K. y MORRIS, J.K. (2010). The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn* 30, 57-64.

SEEBACH, C.; FUENZALIDA, P. y FUENTES, S. (1977). Síndrome de Edwards. *Rev Chil Pediatr* 48, 255-258.

SHASHI, V.; GOLDEN, W.L.; VON KAP-HERR, C. y WILSON, W.G. (1996). Constellation of congenital abnormalities in an infant: a new syndrome or tissue-specific mosaicism for trisomy 18? *Am J Med Genet* 62, 38-41.

SHERMAN, S.L.; TAKAESU, N.; FREEMAN, S.B.; GRANTHAM, M.; PHILLIPS, C.; BLACKSTON, R.D.; JACOBS, P.A.; COCKWELL, A.E.; FREEMAN, V.; UCHIDA, I.; MIKKELSEN, M.; KURNIT, D.M.; BURACZYNSKA, M.; KEATS, B.J.B. y HASSOLD, T.J. (1991). Trisomy 21: association between reduced recombination and non-disjunction. *Am J Hum Genet* 49, 608-620.

TAYEL, S.M.; KURCZYNSKI, T.W.; CASPERSON, S. y MCCORQUODALE, M.M. (1988). Deletion 9p, duplication 18q in two sisters resulting from a maternal (9,18)(p22;q21.3) translocation. *Am J Med Genet* 31, 853-861.

TENNAKOON, J.; KANDASAMY, Y.; ALCOCK, G. y KOH, T.H.H.G. (2008). Edwards syndrome with double trisomy. *Singapore Med J* 49, e190.

TUCKER, M.E.; GARRINGER, H.J. y WEAVER, D.D. (2007). Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counselling issues. *Am J Med Genet A* 143, 505-517.

TURLEAU, C. y DE GROUCHY, J. (1977). Trisomy 18qter and trisomy mapping of chromosome 18. *Clin Genet* 12, 361-371.

VAN DYKE, D.C. y ALLEN, M. (1990). Clinical management considerations in long-term survivors with trisomy 18. *Pediatrics* 85, 753-759.

VERMA, R. y BABU, A. (1989). Human chromosomes: manual of basic techniques. Pergamon, Elmsford, Nueva York, pp. 47-50.

WILSON, G.N.; HELLER, K.B.; ELTERMAN, R.D. y SCHNEIDER, N.R. (1990). Partial trisomy 18 with minimal anomalies: lack of correspondence between phenotypic manifestations and triplicated loci along chromosome 18. *Am J Med Genet* 36, 506-510.

YUNIS, J.J.; HOOK, E.B. y MAYER, M. (1964). Deoxyribose-nucleic-acid replication pattern of trisomy 18. *Lancet* 2, 286-287.