

# PÉRDIDA GESTACIONAL CON CROMOSOMAS NORMALES: OTRAS POSIBLES CAUSAS GENÉTICAS

## RESUMEN

La pérdida gestacional con cromosomas normales es un reto diagnóstico. Un cariotipo normal no descarta un origen genético de la pérdida gestacional. Ciertas mutaciones de genes que comandan el área inmunológica, hematológica, metabólica, de implantación, entre otras, podrían causar abortos espontáneos. En esta revisión se expone las investigaciones más recientes sobre estos factores. Se enfoca también, la mortalidad perinatal y los defectos congénitos del feto, con el objeto de dar a conocer el proceso para llegar a un diagnóstico y ofrecer asesoría genética según sea necesaria.

**PALABRAS CLAVE:** Aborto recurrente, aborto espontáneo, malformación congénita, asesoría genética, factores inmunológicos, hematológicos, placentación.

María Isabel Quiroga de Michelena, Alicia Díaz-Kuan

Instituto de Medicina Genética  
Lima, Perú

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:179-184.

## Gestational loss with normal chromosomes: Other possible genetic causes

### ABSTRACT

Miscarriages without chromosome abnormalities are difficult to deal with. A normal karyotype does not rule out the genetic origin of a pregnancy loss. Mutations of certain genes that intervene in immunologic, coagulation, metabolic and implantation processes among others could cause spontaneous abortions. This review would show the most recent research in these fields. Also, we discuss how perinatal mortality and congenital malformations should be approached in order to obtain an appropriate diagnosis and offer genetic counseling.

**Key words:** recurrent abortion, spontaneous abortion, congenital malformation, genetic counseling, immunologic factors, hematologic factors, placentation.

### INTRODUCCIÓN

La pérdida gestacional es muy común; muchos cigotos nunca se implantan y otros se pierden antes de que haya una gestación clínicamente reconocible<sup>(1)</sup>.

En las gestaciones diagnosticadas clínicamente, se reconoce que 10 a 15% no culminarán en un recién nacido vivo<sup>(2)</sup>. Se sabe también que la mayoría de los abortos espontáneos ocurre en el primer trimestre de gestación y de estos más de 70% tiene anomalías cromosómicas<sup>(3)</sup>.

La probabilidad de pérdidas del embarazo tiene una correlación inversa con la edad gestacional y una correlación directa con la edad materna, es decir, conforme avanza la gestación es menos probable que ocurra una pérdida y, cuanto mayor es la edad materna, la probabilidad de pérdida gestacional es también mayor<sup>(4)</sup>; esto último coincide con la relación entre la frecuencia de anomalía cromosómica y la edad materna.

La relación entre aborto y anomalía cromosómica es ya bien establecida y discutida<sup>(3,5-7)</sup>; pero, es importante recordar que cerca de 30% de los abortos del primer trimestre y una proporción bastante mayor de las pérdidas del segundo y tercer trimestre no presentan alguna alteración cromosómica. Consideramos importante ocuparnos de este tipo de abortos, ya que un cariotipo normal no significa necesariamente que la etiología no sea de origen genético. Numerosos genes, muchos aún no conocidos, intervienen en los procesos necesarios para el éxito del embarazo, y la alteración en algunos de ellos puede ser causa de pérdida gestacional. Por ello, revisaremos brevemente algunos aspectos genéticos de estos procesos.



### Genes y aborto

La respuesta inmunológica de la madre hacia la unidad fetoplacentaria se estudia como posible causa de abortos recurrentes. Muchos de los estudios se contradicen entre sí al tratar de hallar una causa inmunológica<sup>(8)</sup>.

El balance entre la inmunidad celular (Th1), representada por los linfocitos T y sus citoquinas IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , y la humoral (Th2), efectuada por los linfocitos B y las citoquinas IL-4, IL-5, IL-10, tiene un papel importante en el mantenimiento de la gestación, desde el punto de vista inmunológico<sup>(9)(10)</sup>.

Algunos estudios sobre los niveles de citoquinas Th1 y Th2 durante la etapa inicial de la gestación, proponen que Th2 propiciaría un embarazo saludable y que un aumento de la respuesta Th1 llevaría a la pérdida de la gestación<sup>(10-12)</sup>. Nuevas revisiones, en cambio, no 'culpan' a Th1, sino sugieren que el desequilibrio entre ambas respuestas inmunológicas sería la causa de abortos en el primer trimestre<sup>(13-15)</sup>.

El rol paterno es tomado en cuenta en pocas oportunidades<sup>(16,17)</sup>, pero varios autores han sugerido que, cuando el padre y la madre comparten antígenos HLA, la madre y el feto podrían ser homocigotos entre sí, lo que resultaría en efectos deletéreos<sup>(1)</sup>. Esto no es universalmente aceptado, ya que existen estudios que refutan esta hipótesis<sup>(18)</sup>.

También se discute sobre la interacción de las células asesinas naturales (NK) y el HLA-C2, que resulta en la producción de citoquinas y factores de crecimiento endoteliales que intervienen en la placentación<sup>(19)</sup>. Por último, se ha encontrado que la progesterona puede tener un rol en la regulación de Th1 y Th2<sup>(20)</sup>.

Sin embargo, hasta el momento ningún estudio es concluyente para ubicar el factor inmunológico preciso que ocasiona las pérdidas recurrentes.

La trombofilia materna es otra de las posibles causas genéticas de aborto recurrente. Las enfermedades hereditarias determinantes de hipercoagulabilidad incluyen la deficiencia de antitrombina, la deficiencia de proteína C y S, el factor V de Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina y la variante C677T de la metileno tetrahydrofolato reductasa, que produce homocisteinemia<sup>(21,22)</sup>.

En el caso de las mujeres portadoras del factor V de Leiden, el estado hipercoagulable más común, y las portadoras de la mutación del gen de la protrombina, la probabilidad de pérdida gestacional es casi tres veces mayor que en las mujeres no portadoras<sup>(23)</sup>. Por ello, esta es una causa que debe ser investigada, especialmente en mujeres jóvenes con aborto recurrente sin causa conocida o en las de cualquier edad, cuando el aborto recurrente no se debe a alteraciones cromosómicas.

Se sugiere que en toda mujer con historia personal y/o familiar de tromboembolismo se realice un tamizaje para trombofilia<sup>(21)</sup>. De ser anormal, el siguiente paso es la detección de la mutación en el gen respectivo, un procedimiento sencillo que solo requiere de una muestra de sangre. Si el resultado es positivo, se requerirá, entre otras cosas, de asesoría genética para la familia.

El síndrome antifosfolípido es una etiología ya conocida de aborto recurrente. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico

y anticuerpos anticardiolipina) puede causar pérdidas recurrentes, incluso en el segundo y tercer trimestres<sup>(1,24)</sup>. Si bien la mayoría de las veces no se trata de una enfermedad hereditaria, existe agregación familiar y en algunas familias se hereda en forma dominante, con penetrancia incompleta, aunque los genes causantes aún no han sido identificados<sup>(25)</sup>.

Con relación a la expresión de genes relacionados con la implantación, en un estudio reciente, Lee y colaboradores<sup>(26)</sup> compararon mujeres fértiles con abortadoras recurrentes, en referencia a las diferencias de expresión entre 29 genes relacionados con la implantación durante el período de ventana, y encontraron que tres de ellos tenían diferencias significativas entre uno y otro grupo, sugiriendo que tienen un rol en la implantación fallida en casos de aborto, especialmente cuando es recurrente.

La invasión trofoblástica, la perfusión del sincitotrofoblasto y la tensión de oxígeno son determinantes en la preservación del embrión<sup>(27)</sup>. Las cascadas de factores de transcripción, intermediarios, moléculas efectoras y genes del tipo *Homeobox*, que controlan estos procesos, continúan siendo estudiados, porque si uno de estos genes sufre una mutación es probable que lleve a la pérdida gestacional<sup>(28-30)</sup>.

Existen otros genes con posible influencia en pérdida gestacional. Varios autores comunican asociación de variantes (polimorfismos) de ciertos genes con pérdida gestacional recurrente, aunque no ha sido posible aún determinar el mecanismo por el cual actuarían dichos genes. Entre éstos, el receptor alfa de estrógenos<sup>(31)</sup>, los



genes que codifican la subunidad beta de gonadotropina coriónica<sup>(32)</sup> y el gen improntado IGF-2, en la pareja masculina de mujeres con aborto recurrente<sup>(33)</sup>.

La mola hidatidiforme total tiene cariotipo femenino normal, pero los 46 cromosomas son de origen paterno. En más de 90% de los casos, se debe a la duplicación del esperma que fecundó un óvulo anucleado, siendo el *conceptus*, por lo tanto, homocigoto en todos los *loci*. La probabilidad de recurrencia en estos casos es de alrededor de 1% y con dos molas previas se eleva a cerca de 20%<sup>(34)(35)</sup>.

Se ha descrito familias excepcionales con mola recurrente de origen biparental, relacionadas a mutación de un gen del cromosoma 19q13.4 (OMIM 231090). En estos casos, si bien el *conceptus* se formó de un óvulo y un espermatozoide, ocurre un fenómeno de impronta: ciertos genes maternos mutados no se expresan y se manifiestan únicamente los genes paternos<sup>(36)</sup>.

Las enfermedades letales en el feto varón -por ejemplo Rett, Aicardi, hipoplasia dérmica focal (S.Goltz), incontinencia pigmentaria, oculofaciodigital 1- son condiciones dominantes ligadas al cromosoma X. Si un gen se expresa como dominante en el cromosoma X y está mutado, las mujeres portadoras tienen las manifestaciones clínicas; el gen normal ubicado en el otro cromosoma X cumpliría en parte la función del gen mutado. Sin embargo, los varones que heredan la mutación no sobreviven el periodo fetal, porque solo tienen la copia del gen comprometido y esta no es funcional. El diagnóstico preimplantacional puede ser de gran ayuda para

detectar blastocistos sanos, en caso se conociera el gen responsable. Es necesario aclarar que no todas las enfermedades ligadas a X dominante son letales para el varón.

Algunas enfermedades maternas pueden estar asociadas a pérdidas gestacionales espontáneas, como en el caso de la distrofia miotónica<sup>(37)</sup>, que además puede llegar a un 15% de muerte perinatal<sup>(38)</sup>, por complicaciones de la forma congénita de la distrofia miotónica. La diabetes mellitus es una causa reconocida de malformaciones congénitas. En el estudio de Casson y col. se encontró 9,8% de malformaciones congénitas, en una población de 432 embarazos de 355 mujeres diabéticas insulino-dependientes. En el mismo estudio, el porcentaje de abortos fue 16,5%.<sup>(39)</sup>

Los defectos congénitos fetales tienen una alta tasa de mortalidad prenatal, que puede suceder en cualquier etapa de la gestación. En cuanto a las causas, además de anomalías cromosómicas, pueden ser de etiología multifactorial o causados por mutaciones de genes heredados en forma mendeliana. Algunos ejemplos son los errores metabólicos o malformaciones cardíacas causantes de hidropesía fetal<sup>(40)</sup>, defectos del tubo neural, malformaciones renales causantes del síndrome Potter, displasias óseas, etc. Los defectos de la blastogénesis ocasionan malformaciones que involucran uno o varios sistemas, son multifactoriales y tienen un riesgo de recurrencia bajo<sup>(41)</sup>.

El 2% de los recién nacidos vivos tiene malformaciones mayores y 15 a 20% de los natimueertos y una proporción mayor de pérdidas del segundo trimestre tienen uno o más defectos

congénitos o un síndrome<sup>(42)</sup>, que puede implicar riesgo de recurrencia<sup>(43)</sup>. Es importante, por eso, que el ginecoobstetra reconozca la importancia de buscar el diagnóstico en aquellos casos de pérdida gestacional en que los cromosomas del producto son normales (o cuando no ha podido hacerse el análisis citogenético). El estudio de las malformaciones congénitas requiere un equipo multidisciplinario que cuente con la colaboración de patólogos, genetistas y la ayuda de exámenes auxiliares, que incluyen imágenes radiográficas, de resonancia magnética<sup>(44)</sup> y necropsia. La hibridación genómica comparativa (CGH) es usada también como herramienta importante en el estudio de abortos espontáneos<sup>(45)</sup>. Es fundamental reservar una muestra de ADN del feto para un análisis posterior, cuando se encuentre el gen o genes causantes de una determinada anomalía. El feto requiere ser examinado con la misma minuciosidad que la que se emplearía en un niño malformado que requiere un diagnóstico preciso. Solo así se podrá dar la correcta asesoría genética a la familia, antes de considerar una nueva gestación.

## ALGUNOS EJEMPLOS ILUSTRATIVOS

En la revisión de casos estudiados en nuestro Instituto en los últimos años, en los que se encontró cariotipo normal, el examen anatomopatológico y otros exámenes auxiliares permitieron identificar asociaciones y síndromes, que describimos brevemente, junto con el tipo de herencia, en la Tabla 1. Los casos corresponden a pérdidas gestacionales, natimueertos y muertes neonatales tempranas, en los cuales el correcto diagnóstico permitió la asesoría genética a la familia (Figuras 1, 2, 3, 4, 5).



**Tabla I.** Algunas malformaciones congénitas y síndromes con cariotipo normal observados en casos de pérdida gestacional

Malformación/Síndrome	Características <sup>46</sup>	Herencia
Defectos del tubo neural	Anencefalia, espina bífida, hidrocefalia	Multifactorial
Osteogénesis imperfecta II	Fracturas múltiples perinatales, insuficiencia respiratoria	AD
Holoprosencefalia	Diversos grados de severidad, ciclopi, fisura labiopalatina	Heterogénea
Riñón poliquistico tipo I	Quistes renales en fetos o neonatos, fibrosis hepática	AR
Pentalogía de Cantrell	Hernia diafragmática, hipoplasia pulmonar, anorm. cardiaca, neurológica, genitourinaria	Ligada a X
Síndrome de Berdon	Megavejiga, microcolon	AR
Adisplasia urogenital	Agenesia/displasia renal, anomalías genitales	AD
Acondrogénesis tipo I	Nanismo micromélico	AD
Displasia tanatóforica	Nanismo micromélico letal	AD
Siameses	Defecto de blastogénesis	Esporádico
Ellis van Creveld	Displasia esquelética, defectos cardiacos	AR
LBWC	Defectos de extremidades, gastrosquisis	Esporádico
Síndrome de Fryns	Facies dismórfica, hernia diafragmática, extremidades anormales	AR
Méckel Gruber	Quistes renales y hepáticos, polidactilia, encefalocele nual	AR
OEIS	Onfalocele, extrofia de cloaca, ano imperforado, defectos espinales	Esporádico
Laurin Sandrow	Polidactilia en miembros superiores e inferiores. Punta nasal bífida	AD
Oftalmoacromélico	Anoftalmia, defectos de extremidades	AR
VACTERL	Anomalías vertebrales, cardiacas, traqueoesofágicas, renales, miembros	Esporádico
Nanismo disegmentario	Defectos en cuerpos vertebrales, micromelia	AR
MRKH	Agenesia de vagina, útero rudimentario, defectos vertebrales y renales	AD

AD: autosómica dominante  
AR: autosómica recesiva

LBWC: *limb body wall complex* (complejo de defectos de pared abdominal y extremidades)  
MRKH: Mayer-Rokitansky-Kayser-Häuser



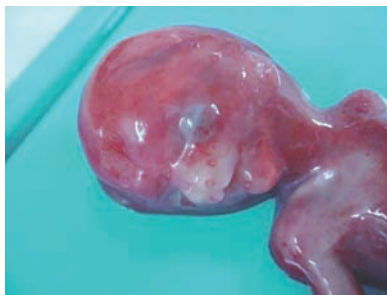
**Figura 1.** Holoprosencefalia. Trastorno caracterizado por la ausencia del desarrollo del prosencéfalo.



**Figura 2.** Síndrome de Meckel-Gruber: Encefalocele occipital y riñón poliquistico en un óbito fetal de 26 semanas.



**Figura 3.** Síndrome de Meckel-Gruber: Hipoplasia pulmonar y fenotipo Potter secundario al oligohidramnios. Herencia autosómica recesiva, riesgo de recurrencia: 25%.



**Figura 4.** Síndrome de Laurin Sandrow. Polidactilia tetramélica en imagen de espejo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Simpson J, Elias S, editores. *Genetics in Obstetrics and Gynecology*. 2da ed. Philadelphia: Saunders; 2003:101-32.
- Cabero A, Martínez P. El aborto de repetición: causas diagnóstico y tratamiento. En: Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E, editores. *Obstetricia y medicina materno-fetal*. 1a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007:521-30.
- Michelena MI, Díaz A, Paredes D, Rodríguez O, Quispe E, Klein E. Estudio cromosómico en el aborto espontáneo y su aplicación clínica. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2007;53(2):124-9.
- Hoesli I, Walter-Göbel I, Tercanli S, Holzgreve W. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet*. 2001;100(2):106-9.
- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368:601-11.
- Be C, Velázquez P, Youlton R. Abortos espontáneos: Estudio citogenético de 609 casos. *Rev Med Chil*. 1997;125(3):317-22.
- Howard C, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2001;75(4):678-82.
- Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2003;9(2):163-74.
- Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci*. 2008;13:985-94.
- Zammiti W, Mtraoui N, Cochery-Nouvelonn E, Mahjoub T, Almawi WY, Gris JC. Association of -592C/A, -819C/T and -1082A/G interleukin-10 promoter polymorphisms with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(12):771-6.
- Vitoratos N, Papadias C, Economou E, Makrakis E, Panoulis C, Crestas G. Elevated circulating IL-1 beta and TNF\_alpha, and unaltered IL-6 in first trimestre pregnancies complicated by threatened abortion with an adverse outcome. *Mediators Inflamm*. 2006;4:1-6.
- Hirschfeld AF, Jiang R, Robinson WP, McFadden DE, Turvey SE. Toll-like receptor 4 polymorphisms and idiopathic chromosomally normal miscarriage. *Hum Reprod*. 2007;22(2):440-3.
- Chaouat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy. *Clin Exp Immunology*. 2003;131:393-5.
- Piccinni MP. T cells in normal pregnancy and recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(6):840-4.
- Zenclussen A, Gerlof K, Zenclussen M, Sollwedel A, Zambon A, Ritter T, et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion. *Am J Pathol*. 2005;166(3):811-22.
- Puscheck E, Jeyendran R. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(3):322-8.
- Schumacher A, Wafula PO, Bertoja AZ, Sollwedel A, Thuere C, Wollenberg I, et al. Mechanisms of action of regulatory T cells specific for paternal antigens during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110(5):1137-45.
- Check J, Choe J, Ubelacker L, DiAntonio A. Maternal/paternal sharing of DQ-alpha type II histocompatibility antigens not associated with pregnancy outcome following in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer (ET). *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2001;28(3):142-3.
- Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2008;23(4):972-6.
- Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Modulations of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *BJOG*. 2005;112(11):1585.
- Greer I. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med*. 2000;342:424-5.
- Mtiraoui N, Zammiti W, Ghazouani L, Jmili N, Saidi S, Finan R, et al. Methylentetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. *Reproduction*. 2006;131:395-401.
- Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marnoni A, Gerosa S, Villa M, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med*. 2000;343:1015-8.
- Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:136-42.
- Goel N, Ortel TL, Bali D, Anderson JP, Gourley IS, Smith H, et al. Familial antiphospholipid antibody syndrome: criteria for disease and evidence for autosomal dominant inheritance. *Arthritis Rheum*. 1999;42(2):318-27.
- Lee J, Oh J, Choi E, Park I, Han C, Kim do H, et al. Differentially expressed genes implicated in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(12):2265-77.
- Cabero L. Diabetes y embarazo. En: Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E, editores. *Obstetricia y medicina materno-fetal*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007:847-66.



28. Schubert SW, Abendroth A, Kilian K, Vogler T, Mayr B, Knerr I, et al. bZIP-type transcription factors CREB and OASIS bind and stimulate the promoter of the mammalian transcription factor GCMA/Gcm1 in trophoblast cells. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(11):3834-46.
29. Rajaraman G, Murthi P, Quinn L, Brennecke SP, Kalionis B. Homeodomain protein HLX is expressed primarily in cytotrophoblast cell types in the early pregnancy human placenta. *Reprod Fertil Dev.* 2008;20(3):357-67.
30. Hong KH, Seki T, Oh SP. Activin receptor-like kinase 1 is essential for placental vascular development in mice. *Lab Invest.* 2007;87(7):670-9.
31. Gerhardt A, Scharf RE, Mikat-Drozdzyński B, Krüssel JS, Bender HG, Zotz RB. Maternal IVS1-401 T allele of the estrogen receptor alpha is an independent predictor of late fetal loss. *Fertil Steril.* 2006;86(2):448-53.
32. Rull K, Laan M. Expression of beta-subunit of HCG genes during normal and failed pregnancy. *Hum Reprod.* 2005;20(12):3360-8.
33. Ostojić S, Perez N, Volk M, Kapović M, Peterlin B. Am J Reprod Immunol. 2008. disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
34. Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E, editores. *Obstetricia y medicina materno-fetal.* Madrid. Editorial Médica Panamericana, 2007.
35. Khoo SK. Clinical aspects of gestational trophoblastic disease: a review based partly on 25-year experience of a state-wide registry. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43(4):280-9.
36. Judson H, Hayward BE, Sheridan E, Bonthron DT. A global disorder of imprinting in the human female germ line. *Nature.* 2002;416(6880): 491-3.
37. van de Biezenbos JB, Nijhuis JG, Brunner HG. Dystrophia myotonica and pregnancy. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1992;136(50):2480-2.
38. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114(1):44-53.
39. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKeandrick O, Pennycook S, Pharoah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ.* 1997;315(7103):275-8.
40. Michelena MI, Zavala C, Perez de Gianella T, Klein E. Hidropesía fetal no inmune: propuesta de un flujograma para el diagnóstico etiológico. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2006;52(1):28-39.
41. Opitz J, Zanni G, Reynolds J, Gilbert-Barness E. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet.* 2002;115:269-86.
42. Stevenson R. Human malformations and related anomalies. En: Stevenson R, Hall J, editores. *Human malformation and related anomalies.* 2da Ed. New York: Oxford University Press; 2006:3-82.
43. Opitz J. Study of the malformed fetus and infant. *Pediatr Rev.* 1981;3:57-64.
44. Hubbard A, Harty MP. MRI for the assessment of the malformed fetus. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(4):629-50.
45. Daniely M, Barkai G, Goldman B, Aviram-Goldring A. Detection of numerical chromosome aberrations by comparative genomic hybridization. *Prenat Diagn.* 1999;19:100-4.
46. Online Mendelian Inheritance of Man. Johns Hopkins University. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>