

Manejo clínico inicial e implicaciones parentales de la Trisomía 18
Initial clinical management and parental implications of Trisomy 18

Carlos Vaca Pazmiño*, Carolina Medina Ordoñez**, Carlos Vaca Núñez***, Jessenia Arboleda****, Chiquinquirá Silva*****

*Médico Pediatra PhD Hospital Docente Ambato. Docente de la Carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato.

**Médico Residente del Hospital General Docente Ambato.

***Médico Cardiólogo Pediatra Hospital Universitario de la Paz Madrid.

****Magister en Educación Parvularia.

*****Medica Anatomopatológica. Docente de la Carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato.

carlosfvaca@uta.edu.ec

Resumen.

Introducción: La trisomía 18 (Síndrome de Edwards), caracterizado por la presencia de un cromosoma adicional en el par 18, es un síndrome relativamente común que afecta aproximadamente a 1 de cada 6.000 nacimientos vivos, es tres veces más frecuente en mujeres que hombres, es una entidad patológica con un mal pronóstico vital.

Objetivo: Describir un caso clínico de Trisomía 18 con una evolución desfavorable a pesar de un manejo clínico inicial oportuno a consecuencia de los defectos cardíacos detectados.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados: Se describe la evolución clínica de una recién nacida con rasgos fenotípicos de trisomía 18 confirmada por estudio cromosómico. Siendo una patología cromosómica con múltiples malformaciones asociadas es importante conocerla y tenerlo presente en el diagnóstico diferencial, su detección oportuna nos permitió brindar un adecuado manejo clínico inicial, el mismo que fue insuficiente por la patología cardíaca asociada que produjo un desenlace fatal. La información a los padres con veracidad y simplicidad mejoró su actitud parental frente a la patología de la niña.

Conclusión: La detección de defectos congénitos severos en un recién nacido transforma la alegría de su nacimiento en una situación de angustia y tristeza tanto para los padres como para el personal médico. Ante la presencia de defectos congénitos graves asociados, una vez estabilizado el paciente se debe procurar su transferencia a un nivel de atención de mayor complejidad. Dialogar, informar y brindar soporte moral a los padres constituye el primer acto terapéutico de gran significado ético que muchas veces va a ser determinante de la actitud de los padres frente al niño.

Palabras clave: Síndrome de la Trisomía 18, Educación, Atención Médica

Abstract.

Introduction: Trisomy 18 (Edwards Syndrome), characterized by the presence of an additional chromosome in par 18, is a relatively common syndrome that affects approximately 1 in 6,000 live births, is three times more common in women than men, is an entity pathological with a bad vital prognosis.

Objective: Describe a clinical case of Trisomy 18 with an unfavorable evolution despite timely initial clinical management as a result of detected heart defects.

Material and methods: Retrospective descriptive study, clinical case presentation.

Results: The clinical evolution of a newborn with phenotypic features of trisomy 18 confirmed by chromosomal study is described. Being a chromosomal pathology with multiple associated malformations it is important to know it and keep it in mind in the differential diagnosis, its timely detection allowed us to provide adequate initial clinical management, the same that was insufficient for the associated heart disease that produced a fatal outcome. Information to parents with truthfulness and simplicity improved their parental attitude to the girl's pathology.

Conclusion: Detecting severe birth defects in a newborn transforms the joy of birth into a situation of anguish and sadness for both parents and medical staff. In the presence of serious birth defects associated, once stabilized the patient should be taken to seek its transfer to a level of attention of greater complexity. Dialogue, informing and providing moral support to parents is the first therapeutic act of great ethical significance that will often be decisive in the attitude of parents towards the child.

Keywords: Trisomy 18 Syndrome, Education, Medical Care

Recibido: 15-7-2019

Revisado: 07-8-2019

Aceptado:08-8-2019

Introducción.

La Trisomía 18 o Síndrome de Edwards, fue descrita por primera vez en el año 1960 por el Dr. P Edwards (1). Smith y colaboradores, describen un caso similar en el mismo año, identificando el compromiso del cromosoma 18 (2). Posteriormente se reportaron otras formas de defectos cromosómicos asociadas al síndrome de Edwards, como el mosaicismo, la doble aneuploidía, y anomalías estructurales como las translocaciones (3).

Se define al síndrome de Edwards como un trastorno cromosómico autosómico caracterizado por la presencia de una copia extra del cromosoma 18. El patrón sindrómico consiste en la manifestación fenotípica de múltiples malformaciones, la existencia de discapacidad cognitiva y psicomotriz grave, y un alto índice de mortalidad (1,4).

El síndrome de Edwards constituye la segunda trisomía autosómica más común después de la trisomía 21 (síndrome de Down). La prevalencia al nacimiento es mayor para el sexo femenino, existiendo una mayor mortalidad pre y perinatal para el sexo masculino. En los últimos años se ha observado un descenso en su prevalencia debido a la posibilidad de realizar prenatalmente su diagnóstico y la posterior interrupción del embarazo. Se espera por lo tanto que la prevalencia total sea mucho mayor si se tiene en cuenta los embarazos interrumpidos, los mortinatos y los recién nacidos vivos (5). En Ecuador, el INEC (Instituto Nacional de

Estadísticas y Censos), reportó 40 defunciones debidas a Trisomía 18 y 13 comprendidas entre los años 2011 a 2014. De estas muertes, el 95% se registraron dentro del primer año de vida (6,7).

Genéticamente esta trisomía puede manifestarse de tres maneras: completa, parcial y con mosaicismo. La forma de presentación más frecuente (>90%) es la completa, es decir que se presenta una copia completa del cromosoma en todas las células del organismo siendo el mecanismo implicado en su mayoría la no-disyunción. La forma parcial y el mosaicismo son menos frecuentes, con un porcentaje de 2% y 3% respectivamente (5). El mecanismo de no-disyunción se produce por una división anómala del cromosoma 18 durante la meiosis I o II. Al contrario del resto de trisomías, en este síndrome en particular, la segregación defectuosa se produce durante la meiosis II de la gametogénesis, y en la mayoría de los casos el error genético es de origen materno. Es decir que el defecto se produce antes de la concepción, descartando la influencia de factores ambientales durante el embarazo (4,8). La causa de esta alteración todavía es desconocida, varios estudios han demostrado que su incidencia aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional, existiendo un gran porcentaje de abortos espontáneos y óbitos fetales (8,9).

Existen varios signos clínicos que caracterizan el Síndrome de Edwards, por tanto, su presentación clínica es siempre variable pero usualmente con un desenlace fatal. Se han descrito más de 130 anomalías que afectan varios órganos y sistemas.

El fenotipo más frecuente incluye alteraciones neurológicas, trastornos del crecimiento y múltiples malformaciones (craneales, faciales, torácicas, abdominales, musculoesqueléticas, cutáneas y de órganos internos (3,8,9).

Neurológicamente, los neonatos con Trisomía 18 presentan hipotonía que evoluciona posteriormente a hipertonía, su llanto es débil y la respuesta a los sonidos está disminuida. Existe retraso mental severo y un pobre desarrollo motriz y cognitivo. La apnea central y las convulsiones están presentes en un importante porcentaje (3,4,9).

El retraso en el crecimiento es uno de los signos prenatales más frecuentes y continúa presente en el periodo posnatal existiendo hipoplasia del tejido esquelético, muscular, subcutáneo y adiposo (10,11).

Las malformaciones craneofaciales incluyen microcefalia, fontanelas amplias, occipucio prominente, otras alteraciones estructurales observadas incluyen hipoplasia cerebral, anomalías del cuerpo calloso, hidrocefalia, anencefalia y mielomeningocele defectos oculares, fisuras palpebrales, orejas displásicas de baja implantación, micrognatia, paladar ojival, labio y paladar hendido (3,5,8).

En el tórax y abdomen puede observarse esternón corto, pectus excavatum, diástasis de los rectos abdominales, hernias umbilicales e inguinales, onfalocele, fusiones vertebrales y escoliosis. En más del 90% de los casos se encuentra malformaciones cardíacas como defectos del septo ventricular, atrial y persistencia del conducto arterioso. Con respecto a los defectos renales se ha observado agenesia, hipoplasia, poliquistosis, ectopia, hidronefrosis y duplicación ureteral. Dentro de las malformaciones digestivas se incluye atresia esofágica, fístula traqueo esofágica, onfalocele, hipertrofia pilórica, atresia biliar y divertículo de Meckel. La atrofia o hipoplasia del timo es la anomalía del sistema inmune más común. Se ha observado en algunos casos agenesia pulmonar e hipoplasia adrenal y tiroidea (3,4,5,8).

En las extremidades es frecuente la existencia de mano trisómica (posición característica con tendencia a puños cerrados, de difícil apertura, con el segundo dedo posicionado sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto), uñas hipoplásicas, limitación a la extensión de las caderas, talón

prominente con primer dedo del pie corto y en dorsiflexión, hipoplasia/aplasia radial, sindactilia, pies zambos (3,4,5,8).

La mayoría de las muertes debidas a Trisomía 18 se producen durante la gestación. Para los recién nacidos vivos, el pronóstico es muy pobre. El 60% de los neonatos con este síndrome mueren durante la primera semana de vida, el 90% durante los seis primeros meses y solo el 7% alcanza el primer año de vida (3). Varios estudios demuestran una mayor sobrevivencia para el sexo femenino. Se han reportado algunos casos de supervivencia prolongada pudiendo alcanzar la adolescencia, aunque con un severo retraso en el desarrollo neurológico y una elevada dependencia (10,11,12).

Las principales causas de muerte constituyen: la apnea debida a alteraciones del sistema nervioso central, el fallo cardíaco secundario a malformaciones del corazón, y la insuficiencia respiratoria debida a hipoventilación, aspiración u obstrucción de la vía aérea (4).

El nacimiento de un bebe con malformaciones congénitas es para los padres una situación de "crisis" que altera de alguna manera su equilibrio psicológico. En estos momentos, los profesionales sanitarios pueden proporcionar la información y educación adecuada para facilitar el proceso de aceptación y adaptación a esta nueva realidad, reinstaurar el equilibrio emocional y admitir al niño como parte de su vida pese a sus limitaciones (13).

En esta difícil etapa, los padres en ocasiones se enfrentan dramáticamente al fallecimiento de su hijo y, en otras situaciones, a la probabilidad de que sobreviva con secuelas. La información oportuna, la experiencia y experticia del equipo médico de los servicios de neonatología hace que estas situaciones se afronten con la menor angustia y el menor sentimiento de culpa posibles. Es en este momento donde la ayuda de equipos multidisciplinarios entrenados resulta muy útil. (13, 14, 15).

Objetivo

Describir un caso clínico de Trisomía 18 con una evolución desfavorable a pesar de un manejo clínico inicial oportuno a consecuencia de los defectos cardiacos detectados.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados

Descripción del caso clínico

Recién nacida, producto de la tercera gestación. Madre de 40 años que tiene como antecedente importante óbitos de embarazo gemelar 2 años atrás; recibe siete controles prenatales. Ultrasonido a las 37 semanas de gestación reporta restricción del crecimiento intrauterino con evidencia de redistribución de flujos cerebrales.

Por diagnóstico de compromiso de bienestar fetal, se culmina embarazo por cesárea bajo anestesia conductiva, acto quirúrgico sin complicaciones, recién nacida viva, líquido amniótico claro, APGAR 8-9, peso 1550 gramos, longitud 40.5 centímetros y perímetro cefálico 29.7 centímetros. Es ingresado a sala de Neonatología con diagnóstico de Recién nacido a término, pequeño para edad gestacional y restricción de crecimiento Intrauterino simétrico. A la exploración física se evidencia diástasis de sutura sagital, occipucio prominente, piel redundante, hirsutismo frontal, retrognatia, micrognatia, paladar ojival, orejas hipoplásicas de implantación baja con mamelón preauricular derecho, esternón corto, hipertrofia de clítoris, hipoplasia de labios mayores, manos con tendencia a puños cerrados, pliegue palmar único bilateral, superposición de 2° sobre 3° dedo y 5° sobre 4° dedo, mano derecha en dorsiflexión, campodactilia, talón prominente, primer ortejo corto, sindactilia de 2° y 3° ortejo bilateral. (Figuras 1 a 5)

Figura 1. Recién nacida con rasgos fenotípicos de Trisomía 18.



Fuente: Datos tomados de la historia clínica.

Figura 2. Mano trisómica en puño, segundo dedo sobre tercer dedo y quinto sobre cuarto.



Fuente: Datos tomados de la historia clínica.

Figura 3. Pliegue palmar único trasverso



Fuente: Datos tomados de la historia clínica.

Figura 4. Hirsutismo en región frontal, micrognatia, retrognatia, orejas de implantación baja



Fuente: Datos tomados de la historia clínica.

Figura 5. Primer artejo corto, sindactilia del segundo y tercer artejo bilateral



Fuente: Datos tomados de la historia clínica.

Al nacimiento Recién nacida requiere de oxígeno suplementario, se inicia alimentación enteral. Se interconsulta a Genética y se solicita estudio cromosómico. Al segundo día de vida presenta ictericia que amerita luminoterapia, valoración Oftalmológica sin patología, Ecosonografía

transfontanelar que reporta normalidad, se evidencia soplo cardíaco pansistólico Grado III/VI en tercer espacio intercostal izquierdo.

Al sexto día de nacida se evidencia distensión abdominal, mala tolerancia oral, residuo gástrico sanguinolento, sangre oculta en heces positiva; se suspende alimentación, se inicia antibioticoterapia y se instaura nutrición parenteral total por sospecha diagnóstica de Enterocolitis necrotizante con lo que se consigue estabilidad hemodinámica durante las primeras dos semanas de vida.

A los quince días de vida, con resultado de cariotipo, se confirma el diagnóstico de Trisomía 18 (Síndrome de Edwards), (Figura 7) Se realiza estudio ecocardiográfico con reporte de Comunicación interventricular de 6.8 milímetros, Estenosis de arteria pulmonar e Hipertensión pulmonar moderada (Figura 6), iniciándose tratamiento con furosemida y captopril, por saturaciones bajas se lo mantiene con oxígeno suplementario por cánula nasal, no se reinicia alimentación enteral por mala tolerancia.

A partir de los 24 días de vida, presenta varios episodios de apnea que amerita uso de CPAP nasal y posteriormente ventilación mecánica. A los 28 días de vida, la RN., realiza parada cardiorrespiratoria que no cede a maniobras de reanimación y se declara su fallecimiento.

Hemos observado en estos casos, muchas veces con dolor e impotencia escenas humanas dolorosas en las madres y padres, desencadenadas por la falta de información y asistencia, la ausencia de explicaciones sobre la gravedad de la enfermedad o por la muerte de sus hijos, un buen número de estos casos desencadena ansiedad y depresión (13.14), sin embargo, hemos permanecido como observadores silenciosos, porque la comunidad hospitalaria ha hecho muy poco para atenuar estas situaciones. Ante este panorama pensamos que la información y educación oportuna brindada a las madres y padres es una alternativa válida para evitar que estos escenarios sigan sucediendo y precisamente en este caso planificamos poner en práctica éste principio elemental de atención médica humanizada (13).

Figura 6. Estudio ecográfico

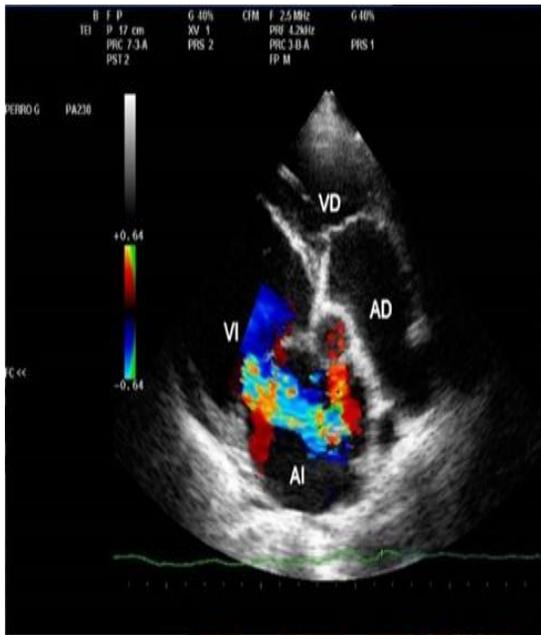
Discusión

Dada la importante relación encontrada entre la edad materna avanzada y la presencia de anomalías cromosómicas, las mujeres embarazadas con una edad mayor a 35 años, = grupo etario al que corresponde la madre de nuestra paciente=, históricamente han sido consideradas como población de alto riesgo, en quienes se indicaba la necesidad de emplear amniocentesis diagnóstica, pero implicaba un alto riesgo de producir pérdidas fetales (3,6).

A finales de los años ochenta se introdujo el “triple test” α -fetoproteína (AFP), estriol no conjugado (E3) y gonadotropina coriónica humana (β -HCG). (10), posteriormente se ha emplea como diagnóstico un screening no invasivo, edad materna avanzada, los niveles reducidos de proteína plasmática-asociada al embarazo (PAPP-A) y β -HCG en la circulación materna, y la mayor relación del espesor de la translucencia nucal (9,15). Actualmente se diagnostica durante el segundo y tercer trimestre del embarazo mediante hallazgos ecográficos como defectos cardíacos, polihidramnios, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino, placenta pequeña, forma cefálica anormal, defectos del tubo neural, malformaciones musculoesqueléticas, entre otros. La valoración ecográfica de las manos es importante, debido a que las deformidades de las extremidades superiores pueden ser los únicos hallazgos intraútero observables, todos ellos sugestivos de trisomía 18 (3,6,13,15,16,17,18).

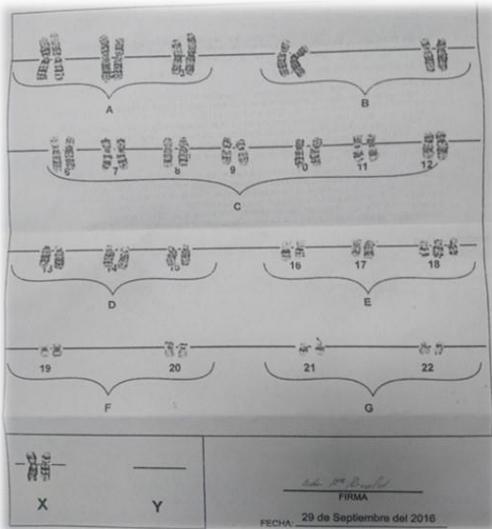
Basados en la literatura citada evidenciamos que la madre de la paciente, quien recibe un aparente buen control prenatal no lo realizan ningún cribado diagnóstico a pesar de los antecedentes y factores de riesgo, es únicamente al final del embarazo que se detecta signos ecográficos de restricción del crecimiento intrauterino y alteración de flujos, razones que justifican la decisión de culminar el embarazo por vía alta tomando en cuenta las condiciones fetales y maternas.

Las características fenotípicas de nuestra paciente muestran claramente la presencia de alteraciones cromosómicas, correspondientes a una Trisomía



Fuente: Datos tomados de la historia clínica

Figura 7. Estudio Genético de Cariotipo. Se observa una copia adicional del cromosoma 18.



Fuente: Datos tomados de la historia clínica

18, que se corrobora tempranamente con la valoración genética y posterior resultado del cariotipo realizado.

A pesar de los limitantes de las unidades neonatales de segundo nivel, logramos realizar los exámenes de laboratorio y gabinete que nos permitieron determinar los riesgos potenciales asociados. Inicialmente por su compromiso inmunológico, presentó sintomatología de enterocolitis necrotizante, diagnosticada y tratada oportunamente. Interconsulta a Cardiología infantil detecta mediante ecocardiografía las anomalías cardíacas detalladas, que sumadas a las apneas difícilmente controladas conllevan a nuestra paciente a un desenlace fatal (16,17,18,19,20).

Parte importante del manejo del presente caso, es la comunicación precoz establecida con sus padres, a quienes brindamos información oportuna, apropiada, convincente y comprensible en base a los siguientes objetivos:

-Conseguir la plena aceptación del niño por parte de sus padres.

-La total comprensión de los padres de los problemas que afectan a su hija.

-Suministrar apoyo emocional a los padres y familia.

-Establecer un marco afectivo y legal adecuado para la toma de decisiones.

-Ayudar a los padres en el proceso de readaptación familiar y en la planificación del futuro

-Planificar Consejo genético.

Todos estos procedimientos fueron realizados de manera oportuna por el personal médico del servicio lo que nos permitió confrontarnos a unos padres plenamente informados, con juicios de valor y aprendizajes significativos que aceptaron con dignidad el fallecimiento de la niña (15,16,17,20).

Conclusiones

El caso presentado corresponde a una Trisomía 18, con múltiples defectos congénitos que fueron diagnosticados oportunamente, sin embargo, por su gravedad y falta de capacidad resolutoria de

nuestra unidad ocasionaron precozmente un desenlace fatal.

Nuestra sociedad cada vez más intolerante ante la minusvalía, y donde estamos sometidos a la "tiranía de lo normal" nos enfrentamos al reto de garantizar que los miembros más débiles y vulnerables sean atendidos de manera compatible con su dignidad, compromete proseguir el debate ético acerca de esta difícil y muchas veces dramática problemática donde los padres debidamente informados juegan un rol importante. El asesoramiento del Comité de Ética institucional debe ser parte importante en el debate ético planteado para la toma de decisiones, luego de valorar los intereses de los padres y el criterio del personal médico en relación con el pronóstico y calidad de vida del paciente.

Es recomendable proporcionar a los padres y madres información, conocimientos y competencias parentales útiles y oportunas, durante el tiempo que sus hijos con problemas malformativos permanecen en el hospital, que se verá reflejado con una mayor aceptación de los problemas clínicos y soportar con valor el desenlace fatal en el peor de los casos. Estas acciones forman parte del cambio de paradigma en la atención médica que prosigue una medicina humanizada (13,14).

Referencias bibliográficas:

1. Edwards J, Harden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet*. 1960; 787-89.
2. Smith DW, Patau K, Therman E, Inhorn SL. A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *J Pediatr*. 1960; 338-45.
3. Rosa RF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2013;31(1):111-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703053>
4. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012;7(1):1-14. Available from: *Orphanet Journal of Rare Diseases*

5. Irving C, Richmond S, Wren C, Longster C, Embleton ND. Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2011;24(1):137–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384468>
6. Tobergte DR, Curtis S. Anuario de Estadísticas Vitales; Nacimientos y Defunciones 2012. *Anu Estadísticas Vitales; Nacimientos y Defunciones 2012*. 2013;53(9):1689–99.
7. Instituto de Estadísticas y Censos Ecuador (INEC), Estadísticas vitales <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2015/Compendio.pdf>
8. Perez A. SINDROME de EDWARDS (Trisomia 18). *Embriol clínica*. 2004;(Trisomia 18):33–6.
9. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):45–67.
10. Wendie V, Atina R. Síndrome De Edwards. *Rev Actual Clínica* [Internet]. 2014; 45:2384–8. Available from: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v45/v45a06.pdf>
11. Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC. Natural History of Trisomy 18 and Trisomy 13: 11. Psychomotor Development. *Am J Med Genet*. 1994; 49:189–94.
12. Bustillos-Villalta K, Quiñones-Campos M. Síndrome de Edwards de larga supervivencia: Efecto del tratamiento rehabilitador integral. *Rev Medica Hered*. 2014;25(2):1–4.
13. Vaca C, y col. Ansiedad y depresión en padres de recién nacidos prematuros. *Re. científica de la FCS UTA*, 2014. Ed. Universitaria.
14. Vaca C. Escuela para de Recién nacidos de riesgo. Hospital Provincial Docente Ambato Tesis doctoral Universidad Complutense de Madrid 2016
15. Torres Hinojal MC, Marugán de Miguelsanz JM, Rodríguez Fernández LM. Supervivencia de 14 años en un niño con síndrome de Edwards. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2005;63(5):458–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16266625>
16. de Yee II, Higuera JG, Ramírez M, Peláez H. Síndrome de Edward. Diagnóstico por imagen en trisomía 18. (Spanish). *An Radiol Mex* [Internet]. 2003;2(1):45–9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=17398658&site=ehost-live%5Cnfiles/1274/de Yee et al>.
17. Shaw J. Trisomy 18: a case study. *Neonatal Netw* [Internet]. 2008;27(1):33–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18232589>
18. Rasmussen SA, Wong LC, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-Based Analyses of Mortality in Trisomy 13 and Trisomy 18. *Pediatrics*. 2003;111(4):777–84.
19. Staples A, Robertson E. A maternal serum screen for trisomy 18: an extension of maternal serum screening for Down syndrome. *Am J ...* [Internet]. 1991; 49:1025–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683263/>
20. Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeva I, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free ??-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):488–92.