

Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012.
La Habana 3-7 de diciembre de 2012

ISBN 978-959-212-811-8

MIXOPLOIDE DIPLOIDE-TRIPLOIDE: DIAGNÓSTICO EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO. PRIMER REPORTE EN CUBA.

Autores: Héctor Pimentel Benítez, Rosaralis Arrieta García, Amaralis Trull Martínez,
Mabel Paz Román, Giovanni Lechuga Carbó, Alberto Pam Pino.

Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey
Hospital Provincial Universitario Ginecobstétrico “Ana Betancourt de Mora” Camagüey.

Teléfono. (32) 242643

E mail. hectorip@infomed.sld.cu

Cuba

Introducción

El mosaicismo cromosómico se define como la presencia en un individuo o tejido de al menos dos líneas celulares que difieren en su cariotipo, derivando ambas de un cigoto único.¹ En el caso de los llamados mixoploides, coexisten una población de células con 46 cromosomas (2n) con otra que tiene tres o más múltiplos del número haploide de estos.² En comparación con las triploidías y tetraploidías completas, que son las poliploidías más frecuentes, la mayoría de los individuos mosaicos, presentan un patrón malformativo reconocible y a su vez una mayor supervivencia.³

La primera descripción clínica de un mosaico diploide-triploide fue un hallazgo en un niño de 1 año, realizado a inicios de la década de los '60 por Böök y Santesson.³ Desde entonces varios han sido los reportes de casos de esta entidad, la que se caracteriza por la presencia de retraso mental, obesidad troncal, asimetría facial y/o de cuerpo, crecimiento intrauterino retardado, hipotonía, pene pequeño, defectos de manos y pies entre otros.^{4, 5} Casi la totalidad de los mismos se hacen a partir de la observación del fenotipo antes descrito y mediante estudios citogenéticos posnatales se realiza la confirmación de la sospecha clínica.^{2-4, 6-9}

Con la introducción y desarrollo de las técnicas de ultrasonografía como método de diagnóstico prenatal, varias investigaciones sugieren que existe una correlación entre determinados signos morfológicos del feto y la presencia de anormalidades cromosómicas.^{10, 11} En la provincia de Camagüey en el año 2007, se introduce como un nuevo motivo de indicación para la realización del Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) la presencia de los marcadores ultrasonográficos (MU) predictivos de cromosopatías del primer trimestre del embarazo, asociados a las mismas.¹² Debido a lo poco frecuente que es esta condición genética, es objetivo en este artículo describir los hallazgos ultrasonográficos que se observaron durante el primer trimestre de vida intrauterina, en un feto mixoploide con cariotipo 2n/3n, y delinear el fenotipo clínico presente en el examen anatomopatológico realizado, en el primer caso de diagnóstico prenatal citogenético (DPC) de esta infrecuente afección reportado en el país y la provincia.

Presentación del caso

Primigrávida a la se le realizó ultrasonido correspondiente al programa de detección de marcadores ultrasonográficos del primer trimestre, (12 semanas de gestación) informándose la presencia de arteria umbilical única y feto con una translucencia nuchal (TN) de 6 mm, cardiopatía (defecto septal auricular, tabique asimétrico a nivel del foramen oval), y la presencia de imagen ecogénica con finos tabiques subcoriales en placenta gruesa. Se realizó asesoramiento

genético, donde se les propone la práctica de amniocentesis para DPC, la cual se realiza a las 17 semanas de gestación.

Para el cultivo y procesamiento de las células del líquido amniótico se siguieron los protocolos estandarizados en la Red Nacional de Genética Médica en Cuba. La técnica de bandeo cromosómico aplicada fue Giemsa - Tripsina GTG⁹ de rutina y fueron analizadas 20 metafases, estableciendo la fórmula cromosómica 69,XXY[94 %]/46,XY[6 %]. El resultado del DPC se obtuvo 13 días luego de practicada la amniocentesis. Ante el hallazgo citogenético, se realiza interconsulta con los especialistas en Genética Clínica e Imagenología con el interés de proponer a la gestante realizar un ultrasonido y buscar en el feto, independientemente del corto periodo de gestación, dismorfias y malformaciones afines a la descripción clínica de la triploidía o a la condición de mixoploide 2n/3n. El estudio imageneológico evidenció la presencia de malformaciones (Figuras 1, 2, 3 y 4) compatibles con la fórmula cromosómica descrita en el estudio citogenético prenatal, por lo que la pareja decidió la interrupción electiva del embarazo.

En los estudios de corroboración del DPC se empleó el cultivo de fibroblastos fetales procedentes de la piel de uno de los muslos (posterior a la interrupción del embarazo). La metodología usada para el transporte hacia el laboratorio, así como el cultivo de la muestra fue la establecida por Pimentel y colaboradores (1999), utilizando un caso control.³ La caracterización citogenética a partir de cultivos de fibroblastos de piel es mostrada en la Tabla 1. El empleo de esta técnica permitió corroborar el diagnóstico realizado inicialmente. Los cariotipos paternos fueron normales.

Para la publicación de esta información y de las fotografías se obtuvo el consentimiento informado de la pareja, que consintió en su divulgación con fines científicos.

Discusión

La delineación de los efectos fenotípicos del mosaicismo tienen dos inconvenientes importantes, primero, las personas no se estudian citogenéticamente si no existen indicaciones clínicas, por lo que los individuos sin criterios fenotípicos de anormalidad cromosómica no son investigados y segundo, la carencia de exámenes de seguimiento de fetos en los que se ha diagnosticado el mosaicismo prenatalmente.¹³ La expresión fenotípica de los mixoploides está en dependencia, entre otros factores de la naturaleza del defecto cromosómico, de las desproporciones maternas o paternas de los diferentes complementos cromosómicos presentes y de los tejidos afectados.³ El porcentaje de células poliploides y la distribución del mismo influyen en la severidad de su expresión fenotípica, así como en la sensibilidad del diagnóstico citogenético del mixoploide.

Por lo tanto, el diagnóstico clínico permite sospechar la presencia de la cromosomopatía, pero no es por sí mismo concluyente, a este se llega definitivamente mediante una metodología que integre a los hallazgos clínicos los resultados de diferentes estudios citogenéticos. En el examen anatomopatológico, que se presenta en este reporte, se constató la presencia de camptodactilia del 5º dedo de la mano derecha, sindactilia en el pie, camptodactilia y sindactilia cutánea del 2º, 3º y 4º dedos en miembros superiores, asimetría corporal de miembros inferiores y defecto septal auricular. Este conjunto de signos clínicos, característicos del mixoploide $2n/3n$, son los que con mayor frecuencia se describen en la literatura para esta entidad^{2, 4, 14-16}, la que presenta un amplio espectro de presentación clínica y superposición importante de síntomas que pueden ser comunes tanto para los $2n/3n$ como para los $2n/4n$. En la evaluación de la expresión fenotípica de este mosaicismo es importante tener en cuenta el papel del efecto de dosis génica, el que puede acentuar algunos rasgos o caracteres, por la proporción del material genético paterno y materno, el que siempre es desbalanceado en las células triploides.³ Muchos autores coinciden en plantear que una minoría de los pacientes mosaicos triploides, revelan más o menos rasgos fenotípicos de la triploidía completa.¹⁷⁻¹⁹ El retraso mental es el rasgo clínico más discutido en esta entidad, puede formar parte o no de la misma y presentarse con diferente severidad clínica.³ El crecimiento intrauterino retardado (CIUR) caracteriza prenatalmente a los mixoploides, en este caso debido al poco tiempo de la gestación este no se pudo establecer, sin embargo, mediante el empleo de técnicas ultrasonográficas específicas para la determinación de las características del flujo sanguíneo (Doppler) de las arterias uterinas, se detectó la persistencia de muesca protodiastólica, índices de resistencia y pulsatilidad elevados, así como relación sístole/diástole elevada. Evidencias que son utilizadas como prueba de tamizaje para patologías derivadas de insuficiencia placentaria como son: CIUR, resultado perinatal adverso y muerte fetal.²⁰⁻²² El hecho que no se haya podido delinear un fenotipo clínico característico o específico en esta entidad dificulta abordar el asesoramiento genético en los términos referidos al pronóstico,

desarrollo y calidad de vida en los afectados, al limitarse solo a la expresión del retardo en el desarrollo sicomotor y la discapacidad intelectual que no son constante en la totalidad de los pacientes que se reportan. La asociación a otros defectos congénitos con trascendencia clínica en términos de tratamientos y pronósticos también es inconstante. No se ha reportado recurrencia en las familias donde se ha presentado por lo que permite evaluar el riesgo de que reaparezca sea bajo, así como tampoco se hace referencia en la literatura a la descendencia de los afectados ni al desarrollo de alteraciones de la fertilidad en estos pacientes. Es importante resaltar en este reporte de caso, el papel fundamental que los MU tuvieron, especialmente la presencia de la TN aumentada, que es el marcador más importante y que muestra una fuerte correlación con las anomalías cromosómicas, aún cuando sea el único marcador detectado.²³ Este incremento puede elevar el riesgo de una anormalidad cromosómica o no, desde un 5 % para una TN de 3.4 mm, hasta un 80 % para una TN de más de 5.5 mm.²⁴ Lo que se corrobora en el presente caso, presentándose en 6 mm. También fue sugestiva la posición anómala que persistía en los exámenes realizados de las extremidades superiores con limitación en los movimientos de ambas manos por la camptodactilia y sindactilia cutánea presente. Si bien hubo evidencia de la hemihiperplasia de las partes blandas no se constató asimetrías óseas en la biometría de los miembros. De esta manera, la contribución que los hallazgos ultrasonográficos realizan al diagnóstico prenatal en etapas cada vez más tempranas del embarazo, obligan a los investigadores aplicar metodologías diagnósticas derivadas de la interdisciplinaridad y constituyen sugerentes instrumentos para el diagnóstico etiológico de síndromes malformativos inespecíficos en nuestro medio.

Anexos

Tabla 1. Caracterización citogenética a partir de cultivos de fibroblastos de piel.

Origen del Cultivo	Población Celular							
	2n		3n		4n		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Tejido Fetal								
Frasco 1	3	4.48	63	94.03	1	1.49	67	100.00
Frasco 2	4	5.41	69	93.24	1	1.35	74	100.00
Frasco 3	1	1.69	56	94.92	2	3.39	59	100.00
Total	8	4.00	188	94.00	4	2.00	200	100.00
Caso Control								
Frasco 1	64	96.97	-	-	2	3.03	65	100.00
Frasco 2	76	96.20	-	-	3	3.80	80	100.00
Frasco 3	53	96.36	-	-	2	3.64	55	100.00
Total	193	96.50	-	-	7	3.50	200	100.00

Fuente: Modelo de recolección de datos



Figura 1. Asimetría corporal.



Figura 2. Camptodactilia y sindactilia cutánea.



Figura 3. Separación del segundo y tercer dedo del pie izquierdo. Talón prominente en pie derecho.



Figura 4. Comunicación interauricular.

Referencias Bibliográficas.

1. Méndez LA, Hernández G, Quiñones MO, Quintana J. Mosaicismo Cromosómico en el diagnóstico prenatal citogenético. Rev Cubana de Genética Humana 2000;Vol II,(2)
2. Tharapel AT, Wilroy RS, Martens PR. Diploid – Triploid mosaicism: delineation of the síndrome. Ann Genet. 1983;26(2):223-29
3. Pimentel BH, Lantigua CA, Quiñones MO. Mixoploidia diploide - tetraploide: primer reporte en nuestro medio. Rev Cubana Pediatr 1999;71(3):168-73
4. Van de Laar I, Rabelink G, Hochstenbach R, Tuerlings J, Hoogeboom J, Giltay J. Diploid/triploid mosaicism in dysmorphic patients. Clin Genet. 2002 Nov;62(5):376-82
5. Rittinger, O., G. Kronberger, et al. "The changing phenotype in diploid/triploid mosaicism may mimic genetic syndromes with aberrant genomic imprinting: follow up in a 14-year-old girl." Eur J Med Genet 2008; 51(6): 573-79
6. Daniel A, Wu Z, Darmanian A, Collins F, Jackson J. Three different origins for apparent triploid/diploid mosaicism. Prenat Diagn 2003; 23:529–34
7. Vatish M, Sebire NJ, Allgood C, McKeown C, Rees HC, Keay SD. Triploid/diploid mosaicism (69XXY/46XX) presenting as severe early onset preeclampsia with a live birth: placental and cytogenetic features. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 112:233-35
8. Wright NP, Wales JK. An unusual case of hermaphroditism—a 46, XX/69, XXY chimera. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17:905– 08
9. Oktem O, Paduch DA, Xu KP, Mielnik A, Oktay K. Normal Female Phenotype and Ovarian Development Despite the Ovarian Expression of the Sex-Determining Region of Y Chromosome (SRY) in a 46, XX/69, XXY Diploid/Triploid Mosaic Child Conceived after in Vitro Fertilization–Intracytoplasmic Sperm Injection. J Clin Endocrinol Metab, March 2007; 92(3):1008–14
10. Mimy P, Tercanli S, Ganshirt D. Prenatal Diagnosis Ultrasound evaluation of fetal Ther-Umsch. 2002; 52(12):792-800
11. Egoscue J. Genética Médica. Barcelona. España: Editorial Expaxs; 2006.pp427-34.
12. Pimentel BH, García BA, Martín CN, Alonso BY, Torres PM, Suárez MU. Diagnóstico Prenatal Citogenético en Camagüey. Resultado de 20 años. Rev Cubana Genet Comunit 2008; 2(3):34-8
13. Thompson and Thompson. Genetics in Medicine. Six Edition/ Robert L Nussbaum, Roderick R McInnes, Huntington F Willard. 2004
14. Chambon A, et al. La triploidie chez L'enfant. Bilan des dannJes concernat Le genotypie et la pathogenie. Pediatrie 1975; 30: 371-89

15. Dewald G. A diploid-triploid human mosaic with cytogenetic evidence of double fertilization. *Clin Genet* 1975; 8: 149-60
16. Lejeune J. Chimere 46, XX/69, XXX. *Am J Med Genet* 1967;10: 188-92
17. Edwards MJ. Mixoploidy in humans: Two surviving cases of diploid/tetraploid mixoploidy and comparison with diploid/triploid mixoploidy. *Am J Med Genet* 1994; Sep 1, (52):324-30
18. Ellis JR. A girl with triploid cells. *Nature* 1988;2(1):411-16
19. Verreresen H. Triploid-diploid mosaicism in the lymphocytes of a liverborn child with multiples malformations. *Hum Genet* 1970;11:18-21
20. Souka AP, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *A J Obstet Gynecol* 2005;192:1000-21.
21. Nicolaides K, Rizzo G, Hecher k, Ximenes R. Chap 5: Screening for placental insufficiency by uterine artery Doppler. Tomado de Diploma en fetal medicine: Doppler in obstetrics. Centrus 2004. Disponible en: http://www.centrus.com.br/Diploma_FMF/Series_FMF/Doppler/capitulos-html/chárter_05.htm
22. Victoria PA. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno fetal. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006;57(3):10-14
23. Trull MA, Pimentel BH, García BA, Medina AF. Actualización sobre Marcadores Genéticos Ultrasonográfico del 1º Trimestre del embarazo. *Revista Electrónica Ciencias Holguín* 2009; 15(4):4-6
24. Souka AP, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol (UK)* 2001;18:9-17