

Mixoploides humanos: su fenotipo clínico. Experiencia en cuba y revisión de la literatura.

Human mixoploidys: clinical phenotype. The cuban experience with review of literature.

Héctor I Pimentel Benítez,^I Rosaralis Arrieta García,^{II} Araceli Lantigua Cruz,^{III} Giovanny Lechuga Carbó,^{VI} Amaralis Trull Martínez.^V

Resumen

Introducción: Las poliploidías constituyen una cromosomopatía muy frecuente en el reino vegetal. En los humanos, se describen con mayor frecuencia en productos abortados. A pesar de esto, existen reportes en la literatura de individuos nacidos con esta condición, los que no han sobrevivido más allá de unas pocas horas después del nacimiento. La manera más probada de existencia de individuos poliploides con una larga sobrevivida es la presentación de esta entidad genética como un mosaico (Mixoploide). Con la ayuda de los pocos reportes clínicos realizados por estudiosos de este tema en el mundo, se desarrolla el fenotipo clínico de estos. Objetivo: definir los criterios que identifiquen el fenotipo clínico de la mixoploidía en humanos en la Red de Genética Médica de Camagüey. Método: se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos MEDLINE/PubMed, LILACS y SciELO de las cuales se seleccionaron los artículos que permitieran reconstruir el fenotipo clínico de los mixoploides humanos ($2n/3n$ y $2n/4n$). Se detallan los hallazgos clínicos comunes y distinguibles de los mixoploides $2n/3n$ y $2n/4n$ diagnosticados en Cuba. Resultados: la asimetría facial y/o corporal, discapacidad intelectual, retardo en el crecimiento, anomalías de manos y pies, así como la pigmentación irregular de la piel, constituyen signos clínicos comunes a los mixoploides humanos. Conclusiones: El fenotipo clínico de esta condición genética presenta variabilidad en su expresión. Cuando la misma es sospechada se debe realizar cariotipo de fibroblastos de piel, aun cuando el estudio citogenético a partir de linfocitos haya sido negativo para establecer su diagnóstico.

Palabras clave: Mixoploide, mosaico diploide-triploide, mosaico diploide-tetraploide, cromosomopatía, discapacidad intelectual, asimetría facial, asimetría corporal.

Abstract

Introduction: the polyploids are very common chromosome abnormalities in the kingdom Plantae. In humans they are often described as aborted products, however, there are reports about individuals born with this condition who did not survive more than a few hours after birth. The most certain way of the existence of polyploid individuals with a long, survival period is the presentation of this genetic entity as a mosaic (mixoploidy). The clinical phenotype of this condition is described based on the limited clinical reports written by erudite researchers into this issue around the world. Objective: to define criteria that identify the human's mixoploidy clinical phenotype in the Medical Genetic Net of Camagüey. Method: a search was carried out through literature in the databases MEDLINE/PubMed, LILACS, and SciELO. The articles chosen were those with pertinent information that made possible the reconstruction of the human's mixoploidy phenotype ($2n/3n$ and $2n/4n$). The common and distinguishable clinical findings of the mixoploidy $2n/3n$ and $2n/4n$ diagnosed in Cuba are described in details. Results: facial and/or body asymmetry, intellectual disability, growth retardation, hand and foot abnormalities as well as irregular skin pigmentation are common clinical findings in human mixoploidys. Conclusions: the clinical phenotype of this genetic condition presents variability in its expression. When the condition is suspected, a skin fibroblast karyotype must be done to make a diagnosis even with negative cytogenetic study from lymphocytes.

Keywords: Mixoploidy, diploid – triploid mosaic, diploid – tetraploid mosaic, chromosomeopathy, intellectual disability, facial asymmetry, bodily asymmetry.

^I Máster en Ciencias en Genética Médica. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar de Genética Médica de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey, Cuba. E-mail: pimentel@iscmc.cmw.sld.cu

^{II} Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Máster en Atención al niño con discapacidad. Profesora Auxiliar de Genética Médica de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Investigadora Agregada. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

^{III} Doctor en Ciencias. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Introducción

El estudio de las aberraciones cromosómicas constituye un interesante capítulo de la genética médica, aparecen debido a cambios que ocurren en el número y/o estructura de los cromosomas.¹ Las poliploidias, desorden numérico, es muy frecuente en el reino vegetal.² Cuando aparece en humanos no es compatible con la vida, encontrándose fundamentalmente en abortos; y en los pocos individuos nacidos reportados, nunca han sobrevivido más allá de unas pocas horas.^{3,4} Sin embargo, existen informes de individuos que han sobrevivido hasta la edad adulta siendo cromosómicamente mosaicos, donde dos líneas celulares con diferente múltiplo del número haploide de cromosomas coexisten. Estos son conocidos como mixoploides diploide-triploide ($2n/3n$) y diploide-tetraploide ($2n/4n$). La línea celular triploide presenta 69 cromosomas, en la tetraploide el número de estos asciende a 92. La condición de mixoploide en la especie humana trae consigo un espectro de múltiples trastornos exhibidos en diferentes grados de severidad clínica, que repercuten negativamente en la calidad de vida de las personas que la padecen. El número de reportes de casos de esta aberración cromosómica no rebasa los 70 en la literatura internacional. La baja percepción de esta entidad en la práctica clínica y el diagnóstico realizado por hallazgos en investigaciones o en la adultez, pudieran ser causas que propician el poco conocimiento de este síndrome y el no diagnóstico intencionado del mismo en edades tempranas. Actualmente a la consulta de genética clínica, así como a las de genodermatosis y neurogenética del servicio provincial de genética médica de Camagüey, son remitidos pacientes con defectos osteomioarticulares y trastornos de la pigmentación, asociados o no a discapacidad intelectual, que no pueden enmarcarse en algún síndrome genético conocido y que pudieran tributar por su fenotipo clínico a esta alteración genética. No existen revisiones sistemáticas sobre el tema, aunque algunos autores han tratado de establecer los posibles mecanismos de ocurrencia 5-7 y diversos son los planteamientos al respecto. El fenotipo clínico del mixoploide humano, independientemente de su mecanismo de ocurrencia, es producto entre otros factores del efecto de dosis génica en cada una de las

condiciones de la afección, del tejido afectado donde se expresan y de la naturaleza del complemento cromosómico extra. Esto ocasiona que al delinear sus fenotipos clínicos, se observen semejanzas entre ellos. Teniendo en cuenta la necesidad de perfeccionar el diagnóstico de este desorden genético, es objetivo de esta investigación definir los criterios que identifiquen el fenotipo clínico de la mixoploidía en humanos para su estudio en la Red de Genética Médica de Camagüey.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura especializada en las más accesibles bases de datos en Cumed, MEDLINE /PubMed, Cochrane Library, LILACS y SciELO. Se utilizaron los siguientes términos: “diploid-triploid mixoploidy”, “diploid-tetraploid mixoploidy”, “diploid,triploid mosaicism”, “diploid,tetraploid mosaicism”, “ $2n/3n$ mosaicism”, “ $2n/4n$ mosaicism”, “46,XY/69,XXY mixoploidy”, “facial asymmetry”, “chromosomal aberration”. Se realizó además búsqueda manual de bases bibliográficas en Index Medicus y Current Contents. Como criterio para la selección en la revisión de diagnóstico se estableció que los artículos de reportes de caso y revisiones parciales de la literatura debían exponer los hallazgos clínicos de los mixoploides humanos, así como los resultados de los diferentes estudios citogenéticos realizados para establecer el diagnóstico cromosómico. La información recolectada corresponde a reportes realizados desde el año 1964 hasta junio de 2013. Las variables estudiadas fueron, tipo de mixoploide ($2n/3n$ o $2n/4n$), año en que se realizó el reporte, sexo del paciente, así como la descripción fenotípica. Los datos correspondientes a esta última variable se agruparon realizando modificaciones a los resultados publicados por van de Laar⁸ en 2002 para los mixoploides $2n/3n$ y por Irina Stefanova⁹ en 2010 para los $2n/4n$, con el propósito de realizar análisis de frecuencias. Se procedió en ambos casos a adicionar un grupo de resultados de reportes de casos realizados en fechas posteriores e incluir los reportes realizados en Cuba.

Resultados

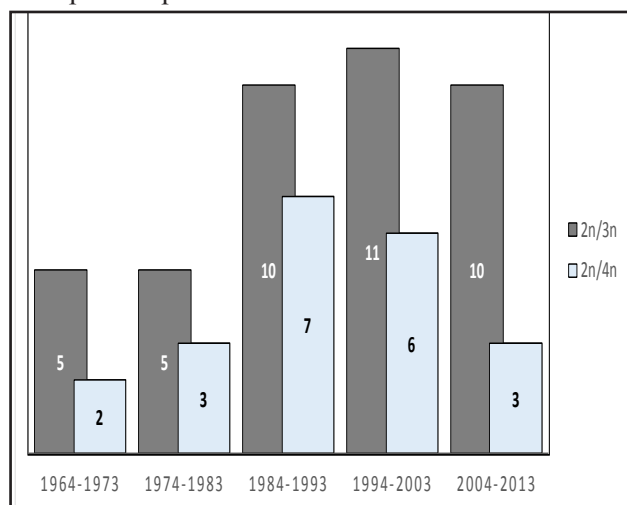
La indagación bibliográfica permitió recopilar un

^{IV} Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Máster en Asesoramiento Genético. Profesor Instructor de Genética Médica de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba

^V Especialista de Segundo Grado en Imagenología. Máster en Ciencias en Atención integral a la mujer. Profesora Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

total de 55 artículos que perfilan clínicamente a los mixoploides humanos. En estos se caracteriza el fenotipo clínico a 41 individuos diploide-triploide y a 21 diploide/tetraploide. Un artículo describe un evento de doble mosaicismo 2n/3n/4n.¹⁰ No se halló evidencia documental de la confección de revisión sistemática previa sobre el tema, aunque sí constan estudios en los que se realiza búsqueda de la literatura y se comparan los hallazgos clínicos. La distribución de reportes de casos de mixoploides por décadas, (período de 1964 a 2013) es representada en la Figura 1. La mayor cantidad de publicaciones se realizó entre los años de 1985 a 2004.

Figura 1. Distribución de reportes de casos de mixoploides por décadas. Período de 1964 a 2013.



Fuente: Base de datos de la investigación

Caracterización del fenotipo clínico

El análisis de la apariencia fenotípica de los individuos mosaicos 2n/3n reportados en la literatura examinada, se detalla en la Tabla 1.

Esta evidencia que los hallazgos clínicos comunes son: discapacidad intelectual 96.4%, asimetría facial y/o del cuerpo 81.3%, obesidad truncal 80.0%, crecimiento retardado 77.4%, hipotonía 70.4%, pene pequeño 69.2%, clino/camptodactilia 67.7%, micrognatia 66.7%, sindactilias en miembros inferiores 63.3%, sindactilias en miembros superiores 61.3%, orejas rotadas con implantación baja 59.3%, así como cambios en la pigmentación de la piel 40.7%. En el caso de los reportes de individuos mosaicos 2n/4n, (Tabla 2) el fenotipo clínico se caracterizó por la presencia de cambios en la coloración de la piel 100%, asimetría facial y/o corporal 90.9%, insuficiencia en el desarrollo 90.9%, retraso motor 88.9%, discapacidad intelectual 87.5%, deficiente crecimiento 87.5%, raíz nasal ancha 87.5% y crecimiento intrauterino

retardado 50.0%.

Discusión

Dado el desarrollo alcanzado por la Citogenética Clínica en los últimos tiempos el reporte de estudios de los mismos se ha incrementado en la literatura especializada. Trabajos publicados por van de Laar I⁸ e Stefanova I⁹ aportan sustancialmente elementos a la caracterización del fenotipo de los mixoploides humanos. En estos se puede evidenciar la presencia de un grupo de rasgos clínicos que son comunes a ambas condiciones de la mixoploidía (2n/3n y 2n/4n), así como otros que las diferencian. La serie de casos diagnosticados en el país presentan las principales alteraciones fenotípicas mencionadas en estos estudios (Tabla 3). En el reporte del diploide-triploide realizado prenatalmente, se realizó el estudio citogenético a partir de los hallazgos ultrasonográficos donde se evidenció la presencia de arteria umbilical única y feto con una translucencia nucal (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. El resultado del estudio citogenético y la correlación de la dismorfología clínica prenatal realizada, guiada por los resultados de los estudios de recopilación de artículos mencionados con anterioridad, facilitaron el diagnóstico. En el examen anatomopatológico realizado 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, defecto septal auricular y talón derecho prominente. Este conjunto de signos clínicos, característicos del mixoploide 2n/3n, son los que con mayor frecuencia se describen en la literatura para esta entidad.⁷ En el reporte del mixoploide diploide-tetraploide, realizado postnatalmente el signo clínico rector para el estudio fue la asimetría corporal, al realizar el examen físico se constató la presencia de frente prominente, ligera asimetría facial a expensas del lado derecho, nariz prominente, hemicuerpo derecho más voluminoso que el izquierdo, en extremidades miembro superior derecho más voluminoso que el izquierdo y ligera desproporción en longitud. En las manos se observan pliegues de flexión anormales y clinodactilia del quinto dedo de la mano derecha. Se apreció extensión limitada de los codos de ambos brazos, cadera derecha más alta que la izquierda y miembro inferior derecho más largo y voluminoso que el izquierdo. En la piel mostró zonas hiperpigmentadas, una periumbilical

derecha y otra en la escápula izquierda. Presentó retraso mental ligero. Resultados estos que coinciden con la mayoría de los signos clínicos descritos para esta condición por Stefanova I.⁹

Establecer un encuadrado fenotipo clínico a los mixoploides es tarea bien difícil, el mismo se encuentra en desarrollo, autores como Susanne E Boonen plantean que en el mosaicismo diploide -triploide el fenotipo clínico es distintivo pero sobrelapa los hallazgos clínicos de muchos síndromes que muestran impronta genómica.^{8,11} Diferentes mecanismos como duplicaciones, deleciones, disomía uniparental o

cambios epigenéticos en regiones improntadas del ADN pueden resultar en síndromes improntados. En el mosaicismo diploide-triploide varios genes improntados son afectados y dependiendo del origen parental del conjunto haploide extra de cromosomas, este mosaicismo puede imitar diferentes tipos de síndromes que muestran impronta genómica.¹² Estos resultados permiten incrementar la percepción de esta entidad en la práctica clínica, brindar mayor conocimiento de este síndrome y realizar el diagnóstico en edades más tempranas de la infancia.

Tabla 1. Hallazgos clínicos comunes en los reportes de mixoploides 2n/3n.

Hallazgos clínicos comunes	Reportes de mosaicos diploide/triploide (n=34)																					%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Sexo	F: 5 M: 7 A:2	F	M	F	F	F	F	F	F	F	F	M	M	M	M	F	F	M	F	F	M	F: 52.9% M: 41.2% A: 5.9%
Retraso mental	11/11	+	+	-	++	+	+	++	++	+	+	+	++	++	+	++	+			++		96.4%
Obesidad truncal			+	+	+	+	+		-	+	-	+	+	+	+	-	+	+		+		80.0%
Asimetría facial y/o corporal	8/14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	81.3%
Crecimiento retardado	11/14	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+		+	+	+		+	+		+	77.4%
Hipotonía	7/14		+	+		+	+	+	+	+	-			+	+	+			+			70.4%
Pene pequeño	5/9		+											+	+						+	69.2%
Micrognatia	6/14	+	+				-	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+			+	66.7%
Orejas malformadas y de implantación baja	7/14	+	+	-	+	+	-	+	+		-			+	+	+					-	59.3%
Clino/camptodactilia	7/14	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	66.7%
Sindactilia de miembros inferiores	7/14	+	+	-	-	+	+	-	+	+		+	+	+	+	-		+	+	+		63.3%
Sindactilia de miembros superiores	5/14	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+		-	+	+		+	+	+	+	+	61.3%
Manos cortas y estrechas			+	+	-	+	-	-	-	-				+	+	+						54.5%
Puente nasal ancho y deprimido	5/14	+	-		+	+	-	+	+	+	+			-	+	+				+		55.6%
Surco palmar transverso	6/14	+	+	-	-		+	+		+	-			-	+	+						52.0%
Criptorquidismo	4/9		+											+	-				+			53.8%
Frente prominente	6/14	+	+				-	+	+		-	-		+	+	-						50.0%
Pubertad precoz				-	-	-	+	+	+									+				57.1%
Pigmentación irregular de la piel	2/14		-	+	+	+	+	+	-	+	+				-	+	-		+			40.7%

Fuente: Base de datos de la investigación.

M: masculino, F: femenino, A: genitales ambiguos. Manifestaciones severas: (++) , moderadas: (+), ausentes: (-), no determinada: ()

* Estudio de van der Laar I et al (2002) ** Adiciones realizadas por Pimentel BHI et al. (2015)

1- Tharapel AT et al. (1983), 2- Pattenati MJ et al. (1986), 3- Meinecke P et al. (1988), 4- Donai D et al. (1988), 5- Donai D et al. (1988), 6- Edwards MJ et al. (1989), 7- Wulfsberg EA et al. (1991), 8- Daubeney PEF et al. (1993), 9- Muller U et al. (1993), 10- Jarvela IE et al. (1993), 11- Carakushansky G et al. (1994), 12- Topaloglu R et al. (1998), 13- Lambert DM et al. (2001), 14- van der Laar I et al. (2002), 15- van der Laar I et al. (2002), 16- van der Laar I et al. (2002), 17- Carod-Artal I et al. (2002), 18- Daniel A et al. (2003), 19- Oktem O et al. (2007), 20- Boone SE et al. (2011), 21- Pimentel BHI et al. (2012).

Tabla 2. Hallazgos clínicos comunes en los reportes de mixoploides 2n/4n

Hallazgos clínicos comunes	Reportes de mosaicos diploide/triploide (n=19)																			%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
	*	*	*	*	*	*	*	*	**	*	*	*	*	**	**	*	**	**	*	
Sexo	M	F	M	M	M	M	F	F		M	F	F	M	M	F	F		F	F	F: 52.9% M: 47.1%
Asimetría facial y/o corporal	+	+			-				+		+	+		+	+		+	+	+	90.9%
Crecimiento intrauterino retardado	+	+		-	-		+	-					-		-	+			+	50.0%
Fontanelas anormales	+	+			+		+			+			+		-	-				75.0%
Hipotonía	-	+			-	+	-	-		+	+	+	+		-	+			+	61.5%
Deficiente crecimiento		+			+			+			+	+			-	+			+	87.5%
Insuficiencia en el desarrollo	+	+	+		+	+		-					+		+	+			+	90.0%
Retraso motor	+	+	+	+	+	+		+							-				+	88.9%
Retraso mental		+			+			+			+	+		+	+	-				87.5%
Convulsiones		-			-			-			+	+			-	-			-	25.0%
Frente prominente	-	+		-	-	-		+					+		-				+	44.4%
Microcefalia	+	+		+			-	+					-		-	+			+	66.7%
Escleras azules								+							-				-	33.3%
Raíz nasal ancha	+	+			+	+	+						+		+	-				87.5%
Boca pequeña	+	+		-						+			+		-	+			-	62.5%
Orejas dismórficas, rotadas y de implantación baja	-	+		-	+	+	++	+		+			+		-	+				72.7%
Micrognatia/retrognatia	+	+		-	+	-	+			+			+		-	+			-	63.6%
Anomalías en manos		-		+	-		+						+		+	-			-	50.0%
Anomalías en pies		+		+	-		+			+			-		-	-			-	44.4%
Sindactilia en pies	+	+		+	-	-									-				+	57.1%
Pigmentación irregular de la piel		+									+	+			+				+	100%

Fuente: Base de datos de la investigación

M: masculino, F: femenino, Manifestaciones severas: (++) , moderadas: (+), ausentes: (-), no determinada: ()

* Estudio de Stefanova I et al. (2010) ** Adiciones realizadas por Pimentel BHI et al. (2012)

1 Kohn G et al., 1967, 2- Kelly TE. 1974, 3- Reddy CM et al., 1977, 4- Veenema H et al., 1982, 5- Quiroz E et al., 1985, 6- Wittwer BB, 1985, 7- Aughton DJ et al., 1988, 8- Wilson GN et al., 1988, 9- Urioste M et al, 1990, 10- Wullich B et al., 1991, 11- Edwards JM et al., 1994, 12- Edwards JM et al., 1994, 13- Sousa MG et al., 1996, 14- Topaloglu R et al, 1998, 15- Pimentel Benítez H et al, 1999, 16- Alonso L et al., 2002, 17- Sharma A et al, 2009, 18- Sharma A et al, 2009, 19- Stefanova I et al., 2010.

Tabla 3. Caracterización fenotípica de los mixoploides reportados en Cuba.

$2n/4n^*$	Postnatal	Asimetría facial y corporal. Nariz prominente. Manos con pliegues de flexión anormales. Clinodactilia del 5° dedo de la mano derecha. Extensión limitada de los codos de ambos brazos. Cadera derecha más alta que la izquierda y miembro inferior derecho más largo y voluminoso que el izquierdo. Áreas hiperpigmentadas en la piel (periumbilical derecha y en escápula izquierda). Retraso mental ligero.
	Prenatal	Arteria umbilical única Translucencia nucal de 6 mm Comunicación interauricular Imagen ecogénica con finos tabiques subcoriales en placenta gruesa.
$2n/3n^{**}$	Anatomo-patológicos	Clinocamptodactilia del 5° dedo de la mano derecha Sindactilia en el pie izquierdo Camptodactilia y sindactilia cutánea del 2°, 3° y 4° dedos en miembros superiores Asimetría corporal Comunicación interauricular Talón prominente pie derecho

Fuente: Base de datos de la investigación

* Mixoploidía diploide – tetraploide: primer reporte en nuestro medio. Rev Cubana Pediatr 1999; 71(3):168-173.

** Mixoploide diploide-triploide: diagnóstico en el primer trimestre del embarazo. Primer reporte en Cuba. Revista. Cubana de Genética Comunitaria. 2012;6(3):59-62

Conclusiones

La asimetría facial y/o corporal, discapacidad intelectual, retardo en el crecimiento, anomalías de manos y pies, así como la pigmentación irregular de la piel, constituyen signos clínicos comunes a

los mixoploides humanos. Cuando esta anomalía cromosómica es sospechada se debe realizar cariotipo de fibroblastos de piel, aun cuando el estudio citogenético a partir de linfocitos haya sido negativo.

Referencias bibliográficas

- Lantigua Cruz A. Mutaciones que afectan a los cromosomas humanos. En: Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004 .p.80-103
- Lacadena JR. Poliploidías. En: Citogenética. Madrid: Editorial Complutense; 1996.p.7-8
- Obersztyn E, Kutkowska KA, Jakubow DK. Clinical expresión of triploidy. Med Wieku Rozwoj. 2002;6(4):329-36
- Uchida IA, Freeman VC. Triploidy and chromosomes. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151 (10):65–69
- Angell RB, Templeton AA, Messinis IE. Consequencies of polyploidy in man. Cytogenet Cell Genet. 1986; 42,1–7
- Ikeda Y, Jinnio Y, Masuzaki H, Niikawa N, Ishimaru T. A partial hidatidiform with 2n/3n mosaicism identified by molecular analysis. J Assist Reprod Genet. 1996; 13(9):739-44
- Oktem et al. 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. 2007; 92(3):1008–14
- van de Laar I, Rabelink G, Hochstenbach R, Tuerlings J, Hoogeboom J, Giltay J. Diploid/triploid mosaicism in dysmorphic patients. Clin Genet. 2002; 62:376-82
- Stefanova I, Jenderny J, Kaminsky E, Mannhardt A, Meinecke P, Grozdanova L, et al. Mosaic and complete tetraploidy in live-born infants: two new patients and review of the literature. Clinical Dysmorphology. 2010; 19:123–127
- Topaloglu R, Aktas D, Bakkaloglu A, Balci S,Dogru D, Ozturk R. Diploid-triploid and tetraploid mosaicism in a child with cryptogenic cirrhosis and membranous glomerulonephritis: a causal relationship or coincidental association? Turk J Pediatr. 2009; 40(1): 139-43.
- Rittinger O, Kronberger G, Pfeifenberger A, Kotzot D, Fauth C, 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: 573–579.
- Boonen SE, Hoffmam AL, Donnai D, Turner Z, Rayn K. Diploid/triploid mosaicism: A rare event or an under-diagnosed syndrome?, Eur. J. Med. Genet. 2011; 54 (2): 374-75.