



Trisomía 14 en mosaico en un feto con onfalocele. Correlación pre y postnatal

Dora Gilda Mayén Molina,* Ricardo Meléndez Hernández, José Luis Saucedo Hernández,**
María Teresa Leis Márquez,*** Maynor García López,*** Carlos Quesnel******

Resumen

Se trata de una pareja formada por un varón español de 41 años y una mujer mexicana de 33 años, no consanguíneos. La mujer cursó con hipotiroidismo tratado con terapia sustitutiva antes del embarazo. El triple marcador en suero materno mostró estriol no conjugado ligeramente bajo respecto a las otras determinaciones hormonales. Se detectó onfalocele en ultrasonido de alta definición y oligohidramnios. El cariotipo en células de líquido amniótico reportó una fórmula cromosómica mos47,XX,+14 [13] / 46,XX [12], en 25 células analizadas. El cariotipo en un feto de 20 semanas fue 46,XX en piel y 47,XX+14 en vellosidades coriales. Los hallazgos de oligohidramnios y onfalocele asociados a mosaico de trisomía 14 no se han descrito en la literatura. Es importante realizar cariotipo en diferentes tejidos en el feto, en particular cuando ya ha sido detectado un mosaico en el estudio citogenético prenatal. En este caso debe considerarse la posibilidad de disomía uniparental (UPD) dado que el feto presentaba una malformación mayor y el cariotipo realizado en piel fetal mostraba una línea disómica normal. Aun cuando se consideran casos esporádicos es importante ofrecer estudios de diagnóstico prenatal en futuros embarazos.

Palabras clave: Trisomía 14, onfalocele, disomía uniparental.

Summary

We described a couple of a 41 year-old Spanish man and a 33 year-old Mexican woman, non consanguineous. The woman had hypothyroidism previous to pregnancy treated with substitution therapy. The triple marker in maternal serum shows low non-conjugated estriol comparing with the other hormonal determinations. A high resolution ultrasound showed omphalocele and oligoamnios. The karyotype in amniotic fluid cells showed mos47,XX,+14 [13] / 46,XX [12] in 25 cells analyzed. The karyotype in a 20 week of gestation fetus was a 46,XX karyotype in skin and 47,XX+14 in chorionic villus sample. Oligoamnios and omphalocele were not yet described in similar cases. It is important to perform karyotype in different tissues in a fetus, in particular when mosaicism is detected at prenatal cytogenetics. We should consider UPD in this case because of the presence of a major malformation and an apparent normal disomic line in fetus' skin. Even this condition is consider a sporadic case, it's important to offer prenatal diagnosis studies in next pregnancies.

Key words: Trisomy 14, omphalocele, uniparental dysomy (UPD).

* Jefe de la Unidad de Genética, Hospital Ángeles de las Lomas. Jefe del Departamento de Genética, Instituto Nacional de Perinatología, SSA.

** Unidad de Genética Aplicada, Hospital Ángeles de las Lomas.

*** Clínica Materno Fetal, Hospital Ángeles de las Lomas.

**** Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles de las Lomas.

Correspondencia:

Dra. Dora Gilda Mayén Molina

Unidad de Genética. Hospital Ángeles de las Lomas, Av. Vialidad de la Barranca s/n, Planta Baja Col. Valle de las Palmas Huixquilucan, Edo. de México 52763. Correo electrónico: geneticalomas@aol.com

Aceptado: 8-05-2006.

INTRODUCCIÓN

Un mosaico cromosómico, es decir la presencia simultánea de dos o más líneas celulares en un mismo organismo, puede ocurrir por dos mecanismos:

- No disyunción postcigótica en un producto de la concepción inicialmente normal, originando dos o tres líneas celulares.
- Rezago anafásico, en un producto de la concepción inicialmente trisómico, originando dos líneas celulares, una normal y una anormal; este mecanismo se conoce también como “rescate trisómico”.

En la mayoría de los casos al detectar un mosaico, se espera que las manifestaciones clínicas se presenten en forma leve a moderada, dependiendo de la distribución de la línea celular anormal, lo cual depende a su vez del tiempo y el lugar donde ocurrió el evento mitótico. Si el “rescate trisómico” ocurrió en una etapa muy temprana en una célula que origina la masa celular interna y algunos tejidos extrafetales, el embrión tendrá 46 cromosomas y la placenta una trisomía en mosaico; si el rescate ocurre en una etapa más tardía, la placenta puede ser completamente trisómica y el feto presentar trisomía en mosaico.¹

La trisomía 14 en mosaico se ha descrito asociada a un fenotipo característico que incluye facies típica caracterizada por puente nasal ancho, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, micrognatia, filtrum largo, boca amplia, paladar alto o hendido; hipoacusia, pigmentación anormal de la piel, talla baja, alteraciones esqueléticas, asimetría corporal, retraso psicomotor, cardiopatía congénita.²⁻⁵ El primer caso fue descrito en 1975 por Rethore,² para 1992 se habían publicado 15 casos en la literatura⁵ y hasta 2004 existen 18 casos reportados en la literatura.⁶

La trisomía 14 en mosaico en el estudio de líquido amniótico es una alteración cromosómica poco común, cuyo origen es el “rescate trisómico”. Sin embargo, en esta alteración se ha descrito que los dos cromosomas que se rescatan son del mismo progenitor, lo que se conoce como “disomía uniparental” (UPD), lo cual a diferencia de la línea disómica de la mayoría de los mosaicos que atenuan la severidad de una trisomía, este fenómeno se asocia a manifestaciones clínicas generalmente graves y de hecho la UPD del cromosoma 14 origina diferentes síndromes de acuerdo al origen paterno o materno. En el primer caso las manifestaciones son severas y se presentan complicaciones obstétricas en la etapa prenatal como polihidramnios y parto pretérmino, defectos congénitos, restricción del crecimiento intrauterino, alteración neuro-

lógica grave y pobre sobrevida; en el segundo se presenta un síndrome de restricción del crecimiento pre y postnatal, facies característica (secundaria a una forma de hidrocefalia abortiva) y desarrollo intelectual de moderado a normal.⁷ Otros factores que contribuyen al fenotipo anormal son un grado bajo de la línea trisómica y la isocigocidad para un gen recesivo.⁸

Este tipo de hallazgos representa un dilema en el asesoramiento genético prenatal.⁹⁻¹¹ El objetivo de la presentación del caso es describir la correlación clínica y citogenética pre y postnatal en un caso de trisomía 14 en mosaico.

CASO CLÍNICO

Se trata de una pareja formada por un varón de 41 años y una mujer de 33 años, no consanguíneos. Él con un hermano de 22 años con retraso psicomotor y crisis convulsivas y ella con un hermano sano y uno fallecido debido a leucemia no especificada a los 18 años de edad. La mujer presentó hipotiroidismo tratado con terapia sustitutiva antes del embarazo y tiene el antecedente de inseminación artificial fallida en tres ocasiones y un embarazo *in vitro* con inyección intracitoplásrica (ICSI) por factor masculino (oligoastenospermia).

Su embarazo actual producto de la primera gesta se logró en forma espontánea. A las 6 y 10 semanas de gestación refirió ultrasonidos sin alteraciones. A las 16.6 semanas de gestación se realizó triple marcador en suero materno con alfafetoproteína de 1.90 múltiplos de la mediana (MoM), gonadotrofina coriónica 1.78 MoM y estriol no conjugado 0.75 MoM, interpretado como tamiz negativo para síndrome de Down y espina bifida. A las 18.2 semanas de acuerdo a la fecha de última menstruación se realizó ultrasonido de alta definición y se detectó fetometría una semana menor a la amenorrea, onfalocele de 1.56 cm con presencia de hígado en el saco herniario, aparentemente no asociado a otras alteraciones y presencia de oligohidramnios (*Figura 1*). Debido a la mala ventana sónica no fue posible explorar conexiones cardíacas, aunque la imagen de cuatro cámaras fue normal (*Figura 2*).

Se realizó amniocentesis para cariotipo fetal, el cual reportó una fórmula cromosómica: mos47,XX,+ 14 [13] / 46,XX [12], en 25 células analizadas de cinco cultivos primarios (*Figura 3*).

A las 20 semanas de gestación se estableció diagnóstico de óbito fetal por clínica y se confirmó por estudio ultrasonográfico y se procedió a la inducción de trabajo de aborto. La exploración física del feto mostró dolicocefalia, pabellones auriculares de implantación baja, rotados y con hélix hipoplásico, cara sin alteraciones aparentes, tórax sin alteraciones, abdomen con presencia de defecto de pa-

red abdominal cubierto por membrana compatible con onfalocele; genitales femeninos; extremidades superiores con mano derecha con pliegue único palmar derecho y pulgar en aducción en ambas manos; extremidades inferiores sin alteraciones aparentes (*Figura 4*). Se tomó muestra de piel, tejido placentario y sangre para cariotipo con los siguientes resultados: Piel fetal: 46, XX, en 50 células analizadas de un solo cultivo; vellosidades coriales: 47,XX + 14, en 50 células analizadas de cinco cultivos primarios. La muestra de sangre periférica no mostró células en metafase y con el fin de detectar la presencia de un cromosoma 14 extra se decidió realizar la técnica de FISH, empleando la

sonda LSI IGH/MYC (8;14)(q24;q32). Se leyeron 105 núcleos, en 55 se detectaron 3 señales para el cromosoma 14 y 50 núcleos mostraron dos señales (*Figura 5*).

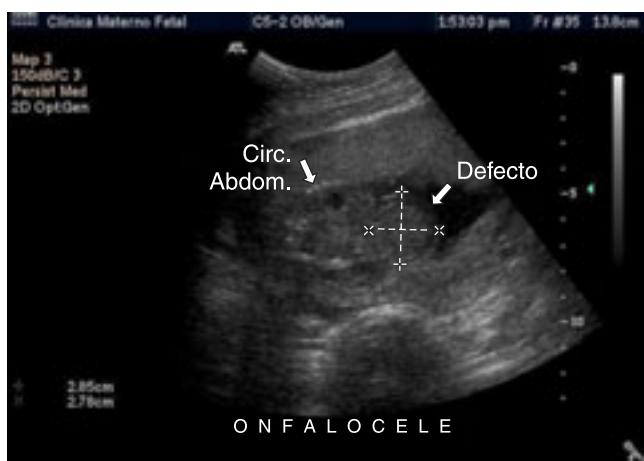


Figura 1. Ultrasonido gestacional de alta definición en un feto de 18.2 semanas de gestación que muestra el saco herniario, cubierto de membrana, que incluye tejido hepático.



Figura 2. Ultrasonido gestacional de alta definición con Doppler color que muestra la entrada del cordón umbilical.

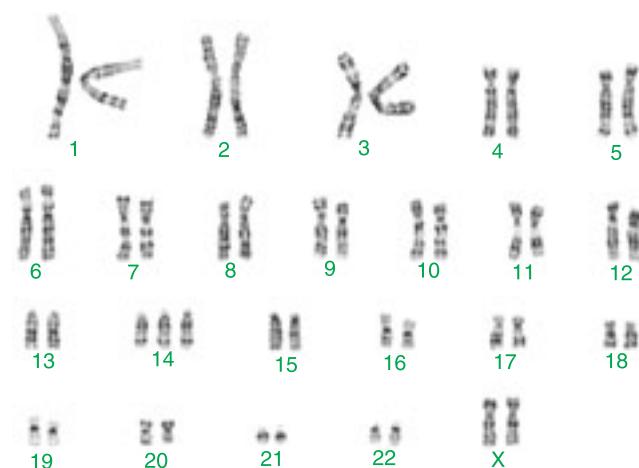


Figura 3. Cariotipo en líquido amniótico con bandas GTG que muestra la línea cromosómica: 47,XX+14.



Figura 4. Feto de 20 semanas de gestación que muestra presencia de onfalocele.

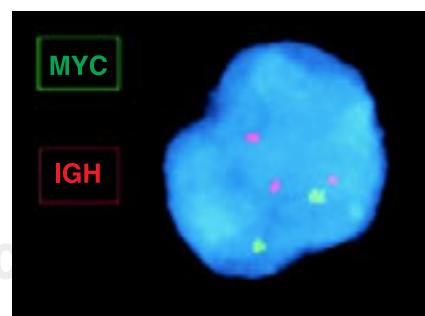


Figura 5. Linfocito en interfase, con técnica de FISH, empleando sonda LSI IGH/MYC (8;14)(q24;q32), que muestra tres señales de color naranja correspondiente a trisomía 14.

Los padres no aceptaron el estudio anatomiopatológico del feto. El cariotipo en ambos padres fue normal. Se proporcionó asesoramiento genético a la pareja.

DISCUSIÓN

En relación a los antecedentes, la edad paterna y la edad materna se encuentran en los rangos descritos en la literatura: 20 a 42 y 16 a 38 años, respectivamente.⁵ El antecedente del hermano con retraso psicomotor y crisis convulsivas es difícil de relacionar ya que no se refiere un fenotipo específico; sin embargo llama la atención el hermano con leucemia ya que, la trisomía 14 es un hallazgo frecuente en alteraciones mieloproliferativas.¹² Por otra parte, el antecedente de hipotiroidismo no se ha asociado a alteraciones cromosómicas como la descrita en este caso.

El estudio de triple marcador realizado a las 16.6 semanas de gestación mostró únicamente estriol ligeramente disminuido en comparación con las otras determinaciones hormonales, aunque en rangos normales (0.50-2.00 MoM), esta sustancia se produce principalmente a nivel hepático y suprarrenal y se ha descrito hepatitis neonatal asociada a esta alteración cromosómica.¹³ Se ha encontrado en esta cromosomopatía elevación de la gonadotrofina coriónica en el segundo trimestre del embarazo.¹⁴

Los hallazgos prenatales en este caso no han sido descritos en la literatura, ya que se menciona polihidramnios y en este caso se encontró líquido amniótico disminuido y la presencia de onfalocele.

Es importante en el estudio cromosómico del feto realizar cariotipo en diferentes tejidos, en particular cuando ya ha sido detectado un mosaico en estudio citogenético prenatal, ya que como se puede apreciar en este caso, el diagnóstico puede pasar inadvertido en células de piel fetal y por el contrario en placenta encontrar una línea trisómica pura. La discordancia entre el cariotipo en placenta y piel fetal sugiere un evento que ocurrió tardíamente en el cigoto, pues en eventos tempranos existe una concordancia completa entre el cariotipo fetal y el placentario.¹ De hecho se ha descrito falta de concordancia entre gemelos para trisomía 14 en mosaico.¹⁵

Por último es importante considerar la posibilidad de UPD dado que el feto presentaba una malformación mayor y el cariotipo realizado en piel fetal mostraba una línea disómica normal que es poco probable que se asociara a una alteración de este tipo por sí misma y que puede estar relacionada con genes recesivos asociados a esta alteración.¹⁶⁻²⁰ La presencia de un fenotipo anormal en el presente caso puede deberse a diversos factores: El primero es por la manifestación de una línea trisómica *per se* que aun cuando se encontró sólo en las células de líquido amniótico y placenta, estuviera presente en otros tejidos del feto diferentes a

la piel en donde se detectó una línea disómica. El segundo es por la posibilidad de disomía uniparental en la línea disómica, la observación de casos con heterodisomía que tienen las mismas manifestaciones fenotípicas que aquéllas con isodisomía establecen que el fenotipo verdaderamente es el resultado de impronta genómica y no secundario a una doble dosis de un gen recesivo anormal; aunque un tercer factor que puede contribuir a la presencia de un fenotipo anormal es la isocigocidad para un gen recesivo.

Dado que el cromosoma 14 es susceptible de presentar UPD se buscaron en forma intencionada polimorfismos cromosómicos, sin embargo no se detectó ninguno en los padres. Por otra parte no se planteó la posibilidad de realizar análisis de polimorfismos de DNA, ya que inicialmente no contábamos con muestra de sangre de los padres, ni la metodología para realizar este estudio.

El fenotipo asociado a UPD materna incluye retraso del crecimiento pre y postnatal, facies característica secundaria a la hidrocefalia que también se asocia, retraso en desarrollo intelectual de normal a medio. El fenotipo asociado a UPD paterno es más severo y se ha asociado polihidramnios, parto pretérmino, diversos defectos congénitos, retraso del crecimiento, compromiso neurológico importante y la sobrevivencia es pobre; sin embargo no se ha descrito asociado a onfalocele.

El cariotipo de los padres fue normal, lo cual es acorde a lo descrito en la literatura.²¹

Aun cuando los casos descritos han sido esporádicos, es importante realizar estudio citogenético en diversos tejidos en el afectado, cariotipo a los padres y estudios moleculares y de marcadores cromosómicos para establecer UPD. También considerar en un siguiente embarazo estudios de diagnóstico prenatal como ultrasonido de primer²² y segundo trimestres, marcadores bioquímicos en suero materno y valorar estudio citogenético prenatal de acuerdo al caso en particular.

En la amniocentesis, las células estudiadas derivan del epiblasto de la masa celular interna y estas células en general reflejan la constitución cromosómica del embrión. El fenotipo se manifiesta de acuerdo a la proporción de células trisómicas/disómicas en los diferentes tejidos, de modo que es difícil predecir un fenotipo específico en la etapa prenatal. Sin embargo en este caso la indicación del estudio fue una alteración estructural detectada en el ultrasonido y el estudio cromosómico prenatal mostró un mosaico cromosómico nivel III, el cual se refiere a la presencia de dos o más células con la misma alteración cromosómica presentes en dos o más cultivos independientes.²³ Este tipo de mosaicismo se encuentra en dos de cada mil estudios de líquido amniótico.²⁴ Posterior al resultado del cariotipo en piel y vellosidades coriales de placenta, dado que un error mitótico en el epiblasto pro-

duce mosaicismo tanto en el embrión como en la membrana amniótica y que un error mitótico en el epitelio extraembriónico ocasiona mosaicismo confinado a la membrana amniótica, se pensó en esta segunda opción como la más probable.

REFERENCIAS

- Gardner RJMcK, Sutherland GR. Chromosome abnormalities detected at prenatal diagnosis. In: Gardner RJMcK, Sutherland GR editors. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. 3rd ed, New York: Oxford University Press Inc; 2004: 392-432.
- Rethore MO, Couturier J, Carpentier S, Ferrand J, Lejeune J. Trisomie 14 en mosaïque chez une enfant multimalformée. *Ann Génét* 1975; 18: 71-74.
- Turleau C, Grouchy J de, Cornu A, Turquet M, Millette G. Trisomie 14 en mosaïque par isochromosome dicentrique. *Ann Génét* 1980; 23: 238-240.
- Johnson VP, Aceto Th, Likness C. Trisomy 14 mosaicism. Case report and review. *Am J Med Genet* 1979; 3: 331-339.
- Fujimoto A, Allanson J, Crowe C, Lipson MH, Johnson VP. Natural history of mosaic Trisomy 14 syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 189-196.
- Lynch M. Trisomy 14 mosaicism: a case report and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24(2): 121-3.
- Gardner RJMcK, Sutherland GR. Uniparental disomy and disorders of imprinting. In: Gardner RJMcK, Sutherland GR editors. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. 3rd ed, New York: Oxford University Press Inc; 2004: 311-335.
- Kamnasaran D, Cox DW. Current status of human chromosome 14. *J Med Genet* 2002; 39: 81-90.
- Gómez PV, Zavaleta AMJ, Mayén MDG. Diagnóstico prenatal en líquido amniótico y dilemas en la interpretación del estudio citogenético. *Rev Perinatol* 2002; 17: 2-10.
- Hsu LY, Yu MT, Neu RL, Van Dyke DL, Benn PA, Bradshaw CL, Shaffer LG, Higgins RR, Krodor GS, Morton CC, Wang H, Brothman AR, Chadwick D, Disteche CM, Jenkins LS, Kalousek DK, Pantzar T, Wyatt P. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13,18,20 and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 1997; 17: 201-42.
- Donnenfel AE. Cytogenetics and molecular cytogenetics in prenatal diagnosis. *Clin Lab Med* 2003; 23: 457-80.
- Horton YM. Trisomy 14 in myeloid malignancies: report of two cases and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 124: 172-4.
- Iglesias A, McCurdy LD, Glass IA. Mosaic trisomy 14 syndrome with hepatic involvement. *Ann Genet* 1997; 40: 104-8.
- Towner DR. Confined placental mosaicism for trisomy 14 and maternal uniparental disomy in association with elevated second trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin and third trimester fetal growth restriction. *Prenat Diag* 2001; 21: 395-398.
- Sepulveda W, Monckeberg MJ, Be C. Twin pregnancy discordant for Trisomy 14 mosaicism: prenatal sonographic findings. *Prenat Diagn* 1998; 18: 481-48.
- Ralph A, Scott F, Tiernan C, Caubere M, Kollegger S, Junio J, Roberts C, Ewen K, Slater HR. Maternal uniparental isodisomy for chromosome 14 detected prenatally. *Prenat Diagn* 1999; 19: 681-684.
- Sutton VR. Search for imprinted regions on chromosome 14: comparison of maternal and paternal UPD cases with cases of chromosome 14 deletion. *Am J Med Genet* 2000; 93: 381-7.
- Kotzot D. Maternal uniparental disomy dissection of the phenotype with respect to rare autosomal recessively inherited traits, trisomy mosaicism and genomic imprinting. *Ann Genet* 2004; 47(3): 251-60.
- Kayashima T. Maternal isodisomy for 14q21-q24 in a man with diabetes mellitus. *Am J Med Genet* 2002; 111(1): 38-42.
- Falk MJ. Maternal uniparental disomy chromosome 14: case report and literature review. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 116-20.
- Fujimoto A, Lin MS, Korula SR, Wilson MG. Trisomy 14 mosaicism with t(14;15)(q11;p11) in offspring of a balanced translocation carrier mother. *Am J Med Genet* 1985; 22: 333-342.
- Witters I. First-trimester scan in trisomy 14 mosaicism. *Prenat Diagn* 2004; 24: 573-4.
- Hsu LYF, Benn PA. Revised guidelines for the diagnosis of mosaicism in amniocytes. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1081-1090.
- Wilson MG, Lin MS, Fujimoto A, Herbert W, Kaplan FM. Chromosome mosaicism in 6,000 amniocenteses. *Am J Med Genet* 1989; 32: 506-513.

