

# Mixoploide diploide/triploide: diagnóstico en el primer trimestre del embarazo, primer reporte en Cuba.

## Diploid/triploid mixoploidy in the first pregnancy trimester: first report in Cuba.

Héctor Pimentel Benítez,<sup>I</sup> Rosaralis Arrieta García,<sup>II</sup> Mabel Paz Román,<sup>III</sup> Felicia Amaralis Trull Martínez,<sup>IV</sup> Giovanny Lechuga Carbó,<sup>V</sup> Alberto Pam Pino.<sup>VI</sup>

### Resumen

La mixoploidía es un raro desorden cromosómico caracterizado citogenéticamente como un mosaico de una línea celular diploide y otra poliploide, siendo las más frecuentes las combinaciones  $2n/3n$  y  $2n/4n$ . El presente reporte corresponde a un caso que implica una línea triploide. El objetivo fue describir los hallazgos ultrasonográficos observados durante el primer trimestre de vida intrauterina, en un feto mixoploide con cariotipo  $2n/3n$ , y delinear el fenotipo clínico presente en el examen anatomo-patológico realizado, en el primer caso de diagnóstico prenatal de esta afección infrecuente reportado en la provincia y el país. Caso clínico: embarazada a la que se realiza estudio prenatal citogenético por presentar marcadores ultrasonográficos predictivos de cromosomopatías. Se aplicó técnica de bandeo cromosómico giemsa-tripsina y fueron analizadas 200 metafases. Citogenéticamente se estableció la fórmula cromosómica fetal  $69,XXY[94\%]/46,XY[6\%]$ , luego del asesoramiento genético la pareja opta por la interrupción electiva del embarazo. El examen anatomo-patológico corrobora y revela la presencia de un conjunto de signos clínicos malformativos pertenecientes a la entidad. La contribución de los hallazgos ultrasonográficos realizados en etapas cada vez más tempranas del embarazo obligan a los investigadores a aplicar metodologías diagnósticas derivadas de la interdisciplinariedad y constituyen sugerentes instrumentos para el análisis etiológico de síndromes malformativos inespecíficos en nuestro medio.

**Palabras clave:** Mixoploide, mosaico diploide/triploide, mosaicismo, cromosomopatía.

### Abstract

Mixoploidy is a rare chromosomal disorder cytogenetically characterized as a mosaic of a diploid cellular line and a polyploid one, the most frequent combinations being  $2n/3n$  and  $2n/4n$ . The present report corresponds to a case that implies the existence of a triploid line. The objective of the report was to describe the ultrasonographic findings observed during the first trimester of intrauterine life, in a mixoploid fetus having a  $2n/3n$  karyotype, and to outline the clinical phenotype found as a result of the pathologic anatomy examination carried out to the first prenatal diagnosis case of this infrequent case reported in the province and the country. Clinical case: pregnant woman to whom a prenatal cytogenetic study was carried out due to the existence of ultrasonographic markers predictive of chromosomal disorders. A giemsa-tripsine chromosomal banding technique was carried out and 200 metaphases were analyzed. The fetal chromosomal formula  $69,XXY[94\%]/46,XY[6\%]$  was established cytogenetically, and after genetic counseling the couple decided to accept the pregnancy termination. The anatomic pathology examination corroborated and revealed the presence of several clinical signs indicators of malformations associated to the entity. The contribution of findings from ultrasonographic determinations carried out in earlier pregnancy stages, compel investigators to apply interdisciplinary diagnostic methodologies that constitute suggestive instruments for the etiologic analysis of unspecific malformation syndromes in our environment.

**Keywords:** Mixoploidy, diploid/triploid mosaic, mosaicism, chromosomopathy.

<sup>I</sup> Máster en Ciencias en Genética Médica. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba. E-mail: pimentel@iscmc.cmw.sld.cu.

<sup>II</sup> Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Máster en Ciencias en Atención al niño con discapacidad. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

<sup>III</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey, 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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

El mosaico diploide-triploide se caracteriza clínicamente 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.<sup>3</sup>

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 anatomo-patológico 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 que se le realizó ultrasonido correspondiente al programa de detección de marcadores ultrasonográficos del primer trimestre, (12 semanas de gestación) en el Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, informándose 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. 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<sup>4</sup> 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 ultrasonido y examinar 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 imanográfico evidenció la presencia de malformaciones (figuras 1, 2, 3) compatibles con la fórmula cromosómica descrita en el estudio citogenético prenatal, por lo que la pareja decidió la interrupción electiva del embarazo.

**Figura 1.** Asimetría corporal.



**Figura 2.** Defectos de extremidad superior: camptodactilia y sindactilia membranosa.



<sup>IV</sup> Máster en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Especialista de Segundo Grado en Imagenología. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

<sup>V</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey, Cuba.

<sup>VI</sup> Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Hospital Provincial Universitario Ginecobiétrico “Ana Betancourt de Mora”. Camagüey. Cuba.

**Figura 3.** Defectos de extremidades Inferiores: separación del segundo y tercer dedo del pie izquierdo. Talón prominente en pie derecho.



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 *et al.*<sup>2</sup> 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.

**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	%
<b>Tejido Fetal</b>								
<b>Frasco 1</b>	3	4,48	63	94,03	1	1,49	67	100,00
<b>Frasco 2</b>	4	5,41	69	93,24	1	1,35	74	100,00
<b>Frasco 3</b>	1	1,69	56	94,92	2	3,39	59	100,00
<b>Total</b>	8	4,00	188	94,00	4	2,00	200	100,00
<b>Caso Control</b>								
<b>Frasco 1</b>	64	96,97	-	-	2	3,03	65	100,00
<b>Frasco 2</b>	76	96,20	-	-	3	3,80	80	100,00
<b>Frasco 3</b>	53	96,36	-	-	2	3,64	55	100,00
<b>Total</b>	<b>193</b>	<b>96,50</b>	-	-	<b>7</b>	<b>3,50</b>	<b>200</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Modelo de recolección de datos.

## Discusión

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.<sup>2</sup> 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 anatomo-patológico, 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.<sup>5-7</sup>

El retraso mental puede formar parte o no de la misma y presentarse con diferente severidad clínica. 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 sistole/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.<sup>8,9</sup>

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 constantes en la totalidad de los pacientes que se reportan. Es importante resaltar en este reporte de caso, el papel fundamental que los marcadores ultrasonográficos del primer trimestre adquirieron, especialmente la presencia de la translucencia nucal aumentada (TN), que es el marcador más importante y que muestra una fuerte correlación con las anomalías cromosómicas, aún cuando sea el único marcador detectado.<sup>10</sup> Lo que se corrobora en el presente caso, presentándose una TN en 6 mm.

También fue relevante para establecer el diagnóstico prenatal de esta entidad, la posición anómala de las extremidades superiores, con limitación en los movimientos de ambas manos, debido a 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 se concluye que 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 interdisciplinariedad y constituyen sugerentes instrumentos para el análisis etiológico de síndromes malformativos inespecíficos.

## Referencias bibliográficas

- 1- Méndez Rosado LA, Hernández Pérez G, Placencia Céspedes D, Quiñones Maza O, Barrios Martínez A, Suárez Mayedo U. Mosaicismo de aberraciones estructurales, incidencia y repercusión prenatal. Rev Cubana Genet Comunit. 2007;1(1):34-6.
- 2- Pimentel Benítez HI, Lantigua Cruz A, Quiñones Maza O. Mixoploidía diploide - tetraploide: primer reporte en nuestro medio. Rev Cubana Pediatr. 1999;71(3):168-73.
- 3- 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.
- 4- Pimentel Benítez HI, García Borrego A, Martín Cuesta N, Alonso Barba Y, Torres Palacios M, Suárez Mayedo U. Diagnóstico Prenatal Citogenético en Camagüey. Resultado de 20 años. Rev Cubana Genet Comunit. 2008;2(3):34-8.
- 5- 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. 2007 Mar; 92(3):1008–14.
- 6- Boone SE, Hoffmann AL, Donnai D, Turner Z, Rayn K. Diploid/triploid mosaicism: a rare event or a under-diagnosed syndrome? Eur J Med Genet. 2011;54(3):374-75.
- 7- 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(6):573-9.
- 8- Souka AP. Increased nuchal translucency with normal karyotype. A J Obstet Gynecol 2005;192:1000-21.
- 9- Victoria-Gómez PA. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno fetal. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2006;57(3):10-14.
- 10- Trull Martínez A, Pimentel Benítez HI, García Borrego A, Medina Alí FE. Actualización sobre Marcadores Genéticos Ultrasonográfico del 1º Trimestre del embarazo. Revista Electrónica Ciencias Holguín. 2009; 15(4):4-6.