

ORIGINAL

Triploidía (69 xxx): reporte de caso Triploidy (69xxx): case report

A. Giraldo,^a A. Arias,^a M. C. León,^a I. Fernández,^b L. G. Celis^{a,*}

Recibido: 20 de diciembre de 2017
Aceptado: 13 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE:

Triploidía 69;
Amniocentesis;
Cultivo celular;
Cariotipo en
líquido amniótico;
Asesoramiento
genético.

RESUMEN

Las aberraciones cromosómicas son anomalías que se presentan en el número o estructura de los cromosomas. En la literatura se han descrito alrededor de 4.000 enfermedades o síndromes relacionados con las anomalías congénitas que afectan alrededor del 3% de recién nacidos y son la causa más frecuente de mortalidad neonatal; adicionalmente generan discapacidad infantil y problemas psicosociales principalmente en países en vía de desarrollo. La triploidía 69 es una alteración numérica, se estima que entre el 1 al 3% de todas las concepciones humanas tendrían embriones triploides y que de éstas el 99,9% se pierden entre el primer y segundo trimestre, 15% de los fetos terminan en abortos espontáneos antes de las 20 semanas de gestación. El propósito del trabajo es describir un caso de triploidía 69 en líquido amniótico que terminó en muerte fetal.

KEY WORDS:

Triploidy 69;
Amniocentesis;
Cell culture;
Karyotype in amniotic
fluid;
Genetic counseling.

ABSTRACT

Chromosomal aberrations are abnormalities that are present in the number or structure of chromosomes; in the literature about 4,000 diseases or syndromes related to congenital anomalies have been described, affecting about 3% of newborns and are the most frequent cause of neonatal mortality; additionally generate children's disability and psychosocial problems mainly in developing countries. The triploidy 69 is a numerical alteration, it is estimated that between 1 and 3% of all human conceptions would have triploid embryos and of these 99.9% are lost between the first and second trimester, 15% of the fetuses end in spontaneous abortions before 20 weeks of gestation. The purpose of our work is to describe a case of triploidy 69 in amniotic fluid that ended in fetal death.

^a Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

^b Policlínica Metropolitana, Venezuela.

*Autor para correspondencia: luis.celis@unisabana.edu.co

INTRODUCCIÓN

La triploidía es una anomalía cromosómica numérica, letal en la mayoría de los casos, que se caracteriza por presentar un conjunto extra de cromosomas haploides, lo que lleva a 69 cromosomas. La triploidía es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes, con una prevalencia aproximadamente de 1: 3300 en la ecografía de 11-14 semanas,¹ se estima que entre el 1 al 3% de todas las concepciones humanas tendrían embriones triploides y que de éstas el 99,9% se pierden entre el primer y segundo trimestre,² 15% de los fetos terminan en abortos espontáneos antes de las 20 semanas de gestación,³ la incidencia de triploidía en los neonatos vivos es de aproximadamente 1:10000.¹ Los fetos triploides, independientemente del origen, pueden detectarse múltiples anomalías en la ultrasonografía,⁴ los que sobreviven manifiestan numerosos defectos y presentan muerte temprana en el período postnatal, en estos se han descrito defectos cardíacos, labio leporino, sindactilia de las manos y pies, pliegues palmares únicos, hipoplasia de las glándulas suprarrenales y ovarios, hipertrofia muscular, espina bífida y meningomielocelo.⁵

La amniocentesis, como parte del diagnóstico prenatal citogenético, es un principal medio para identificar alteraciones cromosómicas, ya sea estructurales o de número, está indicado en los embarazos de madres con factores de riesgo para este tipo de alteraciones.⁶ El propósito del trabajo es describir un caso de poliploidía tipo triploidía en líquido amniótico, de una paciente de 32 años con 21 semanas de gestación, en quien se indicó el análisis citogenético por sospecha de acondroplasia.

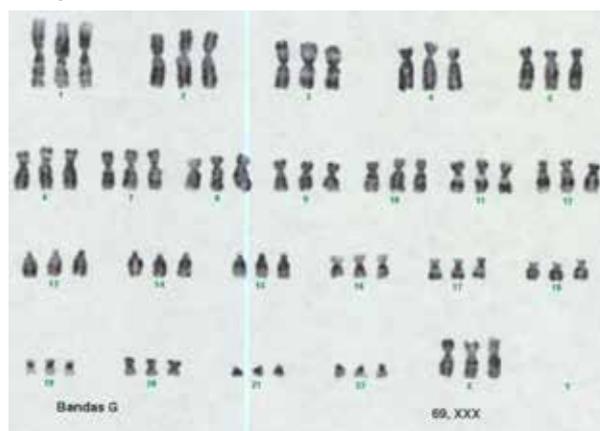
METODOLOGÍA

Se analizó un resultado con alteración cromosómica tomado de una base de datos conformada por un total de 4 755 líquidos amnióticos extraídos mediante amniocentesis genética con indicación de su médico tratante, riesgo sérico y edad materna avanzada. En cada una de las muestras se obtuvo un líquido amniótico, claro, punción única, sin complicaciones, dichas muestras fueron posteriormente centrifugadas a 800 rpm, se procedió a descartar el sobrenadante, luego las células se resuspendieron hasta 3 ml de medio de cultivo celular (CHANG Amnio, Irvine Scientific) y se tomaron 1,5 ml para cada frasco de cultivo celular, obteniendo un volumen final de 4.5 ml que fueron llevados a incubadora de CO₂, finalmente se realizó la técnica de bandas G con un conteo de 20 metafases para cada muestra.

RESULTADOS

Al analizar los 4 755 líquidos amnióticos, se identificaron 263 casos que presentaban anomalías cromosómicas, encontrándose 40 anomalías de tipo estructural; entre ellos deleciones, inversiones, translocaciones y duplicaciones; mientras que se identificaron 211 anomalías del tipo numéricas que incluyen aneuploidías y poliploidías; una de las muestras arrojó una composición cromosómica 69, XXX en líquido amniótico (figura 1), que corresponde a una triploidía, la cual terminó en la muerte fetal en el segundo trimestre del embarazo.

Figura 1. Cariotipo en líquido amniótico con composición cromosómica 69, XXX



Fuente: Elaboración propia.

La triploidía es una aberración cromosómica caracterizada por la presencia de un conjunto haploide adicional de cromosomas.⁷ Es la tercera anomalía cromosómica más frecuente a nivel mundial. Se estima que 1:10.000 nacidos vivos crecen con triploidía y los varones representan el 51-69% de todos los casos.^{1,8}

Se clasifica como diandrica cuando el conjunto extra-haploide es del padre (triploides diandricos) y diginico cuando el conjunto extra-haploide es de origen materno (triploides diginicos).⁹ La triploidía diginica es causada por errores en la primera o segunda división meiótica. Mientras que la triploidía diandrica se produce mediante la fecundación de un ovocito por dos espermatozoides (dispermia) y menor frecuencia por la fertilización de un ovocito normal por un espermatozoide diploide como resultado de un

Triploidía (69 xxx): reporte de caso

A. Giraldo, A. Arias, M. C. León, I. Fernández, L. G. Celis

error en la primera o segunda división meiótica.¹⁰ Los cromosomas sexuales en triploides de origen materno deben ser en el 50% de los casos XXX y 50% XXY, y en los de origen paterno, 25% XXX, 50% XXY y 25% XYY. Por lo tanto, la frecuencia de triploides es en un 31-49% 69, XXX, 49-69% 69, XXY y 0,3% 69, XYY.^{8,10}

Actualmente, el diagnóstico prenatal es un herramienta comúnmente utilizada para identificar anomalías cromosómicas, consiste en la aplicación de técnicas diagnósticas no invasivas e invasivas que permiten determinar tempranamente alteraciones genéticas con el fin de prevenir el riesgo de recurrencia, ya que éstas se presentan en uno de cada 160 recién nacidos vivos.¹¹ Dentro de los principales métodos diagnósticos no invasivos se encuentra la ultrasonografía; se ha demostrado que la medición de translucidez nucal en el primer trimestre, con un corte de 3 mm o mayor, tiene una alta sensibilidad y especificidad para identificar embarazos con riesgo de anomalías cromosómicas.¹²

McFadden y Kalousek describieron dos fenotipos diferentes encontrados en la ultrasonografía de triploidía, que corresponden aproximadamente al origen parental del grupo adicional de cromosomas, los cuales se agrupan en el fenotipo fetal y placentario.⁴ El tipo I describe un feto bien formado con una cabeza normal o microcefalia y una placenta grande con cambios quísticos; esto generalmente se asocia con triploides diandricos. El tipo II describe un feto con restricción de crecimiento y cabeza grande, con una placenta pequeña no quística; usualmente representativo de triploides digínicos.¹³ Sin embargo, en un estudio retrospectivo donde analizaron las características ecográficas en 67 fetos triploides entre 11 y 30 semanas se demostró que alrededor del 20% de los casos las características ecográficas se superponen y el origen parental de la triploidía no puede establecerse con seguridad sobre la base de la ecografía,⁴ lo cual está correlacionado con lo afirmado por Joergensen *et al.*, quienes describieron que las características ecográficas de las placentas quísticas indican inequívocamente la diandricidad triploidía, aunque, la sensibilidad es sólo alrededor del 70%.⁵

En un estudio de detección realizado por Engelbrechtsen *et al.*, incluyeron 30 embarazos triploides, donde se identificó el grosor de translucidez nucal fetal (NT) y los marcadores séricos de gonadotropina coriónica beta-humana libre y proteína-A plasmática asociada al embarazo, los cuales proporcionan un *screening* efectivo; la tasa de detección para triploidía fue del 84% para un tasa de falso positivo (FPR) del 3.1%. La mayoría (83%) de los fetos triploides fueron finalmente diagnosticados después de una prueba

invasiva, la cual se realizó debido a las alteraciones en el cribado del primer trimestre.^{1,14}

Sin embargo, las pruebas invasivas son el estándar de oro para el diagnóstico prenatal de los síndromes cromosómicos. Aunque los riesgos de las pruebas genéticas invasivas son relativamente bajos, el muestreo de vellosidades coriónicas y la amniocentesis aumentan los riesgos de pérdida de embarazo, trabajo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas, entre otros riesgos.¹² El método comúnmente utilizado es la extracción de células del líquido amniótico obtenidas mediante amniocentesis y cultivo celular, del cual se obtiene el cariotipo.^{15,16} La amniocentesis está indicada sólo en situaciones especiales donde se incluyen: anomalía cromosómica en gestación previa, anomalía cromosómica parental, edad materna avanzada mayor o igual a 35 años, alteraciones fetales ecográficas (como la prueba de translucencia nucal), exámenes anormales de suero materno, riesgo de infección fetal con PCR disponible (CMV, toxoplasma, parvovirus-B19, varicela, rubeola, herpes 1-2, enterovirus), riesgo de corioamnionitis o inflamación intraamniótica.^{16,17}

El cariotipo basa su importancia en la prevención de nacimientos con desórdenes genéticos, debido a que la frecuencia de aberraciones cromosómicas en la población nacida es aproximadamente 0.40% (1:250) -0.65% (1:154). Las cromosomopatías representan una desviación del número o estructura normal de los cromosomas, siendo las aneuploidías, especialmente las que involucran los cromosomas 13, 18, 21, X y Y, las cuales representan más del 80% de anomalías cromosómicas detectadas en el diagnóstico prenatal.¹⁸ Ante un hallazgo anormal en las pruebas no invasivas, no se debería tomar cualquier decisión del curso del embarazo sin la confirmación final de los hallazgos en el cariotipo. Un estudio retrospectivo-prospectivo entre los años 2008 al 2011 realizaron 1 319 cariotipos de líquido amniótico, junto con 146 análisis hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Concluyó que los beneficios del análisis citogenético molecular del FISH en la detección las cromosomopatías son la eficiencia, los resultados rápidos y la fiabilidad. Los métodos citogenéticos moleculares son un buen complemento de los métodos citogenéticos convencionales y el uso combinado de estos métodos contribuyen significativamente a la mejora de la calidad de trabajo de los laboratorios citogenéticos en el diagnóstico prenatal de las cromosomopatías.⁶ El uso combinado de estos métodos puede reducir significativamente el número de niños que nacen con una de las cromosomopatías,¹⁹ pero el estándar de oro de análisis citogenético en el diagnóstico prenatal de cromosomopatías sigue siendo los métodos citogenéticos clásicos.

En la mayoría de los casos de triploidía 69 se presenta el aborto espontáneo antes de la semana 20; la incidencia de abortos por diferentes causas oscila, entre el 11 y 20%, porcentaje alto, por lo cual se sugiere la realización de exámenes de control prenatal y el estudio de restos ovulares con el fin de identificar causas probables y evitar riesgo de complicaciones maternas asociadas al aborto.²⁰ Se ha reportado en la literatura diferentes hallazgos en autopsias del producto de la gestación que incluyen hidrocefalia, nariz estrecha, orejas de implantación baja, labio leporino, paladar hendido, úvula bífida, micrognatia, atrofia del timo, hipoplasia pulmonar, intestino pequeño y perforado, displasia renal multiquística, micropene, ano de ubicación anormal, agenesia de manos y sindactilia.⁵ Adicionalmente, se han reportado casos de nacidos vivos que terminan en muerte en etapa postnatal temprana con hallazgos tales como bajo peso y talla, aplasia cerebelosa, fontanelas grandes, proptosis bilateral, hipertelorismo, iris coloboma, hipotonía, hipoplasia pulmonar, sindactilia, mielomeningocele lumbar, pie equinovaro y hallazgos en ecografía cerebral con hidrocefalia unilateral y hemorragia intraventricular.²¹

CONCLUSIONES

El caso expuesto en este trabajo evidencia una aberración en el cual la mayoría de desenlaces se presenta la muerte fetal y en caso contrario se debe ofrecer la interrupción voluntaria del embarazo.²² Por lo que se sugiere realizar el asesoramiento genético que consiste en el proceso de comunicación por el cual se da soporte, educación y vigilancia a individuos y familiares de pacientes con enfermedad genéticas o riesgo de padecerlas, en casos como el expuesto en este trabajo se debe hacer énfasis en el abordaje del desenlace que se presenta; además se debe realizar genética preventiva con el fin de alertar a la familia y evitar en la medida de lo posible la aparición de nuevos casos en donde se incluya la realización de acompañamiento permanente para los padres.²³

Financiación:
Por financiación propia.

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Engelbrechtsen L, Brøndum-Nielsen K, Ekelund C, Tabor A, Skibsted L. Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013; 42(5): 530-535.
- Pardo Vargas R, Aracena M, Aravena T, Cares C, Cortés F, Faundes V, et al. Consenso de la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría sobre las anomalías congénitas de mal pronóstico vital (ACMPV). *Revista Chilena de Pediatría*. 2016; 87(5): 422-431.
- Castillo Taucher S, Fuentes Soto A, Paulos Millanao A, de la Rosa Rebaza E. Estudio cromosómico en abortos espontáneos. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2014; 79(1): 40-46.
- Massalska D, Bijok J, Ilnicka A, Jakiel G, Roszkowski T. Triploidy-variability of sonographic phenotypes. *Prenatal Diagnosis*. 2017; 37(8): 774. [On line]. [cited 17 October 2017]. Available from: Wiley Online Library.
- Joergensen M, Niemann I, Rasmussen A, Hindkjaer J, Agerholm I, Bolund L, et al. Triploid pregnancies: genetic and clinical features of 158 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 211(4): 370.e1-370.e19.
- Stomornjak Vukadin M, KurtovicBasic I, Mehinovic L, Konjhodzic R. Combined Use of Cytogenetic and Molecular Methods in Prenatal Diagnostics of Chromosomal Abnormalities. *Acta Informatica Medica*. 2015; 23(2): 68.
- Congenital cytogenetic abnormalities [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 17 October 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-cytogenetic-abnormalities?source=machineLearning&search=triploidy&selectedTitle=1~32§ionRank=1&anchor=H18961578#H1896>.
- Kolarski M, Ahmetovic B, Beres M, Topic R, Nikic V, Kavecán I, et al. Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis of Triploidy During the Second Trimester of Pregnancy. *Medical Archives*. 2017; 71(2):144.
- Fleischer J, Shenoy A, Goetzinger K, Cottrell C, Baldrige D, White F, et al. Digynic triploidy: utility and challenges of noninvasive prenatal testing. *Clinical Case Reports*. 2015; 3(6): 406-410.
- Scholz N, Bolund L, Nyegaard M, Faaborg L, Jørgensen M, Lund H, et al. Triploidy-Observations in 154 Diandric Cases. *PLOS ONE*. 2015; 10(11): e0142545.
- Gomez V, Esmer M, Quezada C, Villarreal M. Estudio citogenético en líquido amniótico, Experiencia de 7 años en la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, UANL [Internet]. Elsevier.es. 2017 [Consultado el 2 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-estudio-citogenetico-liquido-amniotico-experiencia-X1665579612234352>

12. Shayna N. Conner, Ryan E. Longman, Alison G. Cahill. The role of ultrasound in the diagnosis of fetal genetic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014; 28(3): 417.
13. Zalel Y, Shapiro I, Weissmann-Brenner A, Berkenstadt M, Leibovitz Z, Bronshtein M. Prenatal sonographic features of triploidy at 12-16 weeks. *Prenatal Diagnosis*. 2016, 36(7): 650.
14. Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016; 48(4): 446.
15. Chang HP, Chion JY, Chen JY, Su PH. Prenatal cytogenetic diagnosis in Taiwan: a nationwide population-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 0(0): 1-8. [Internet]. [cited 02 September 2017]. Available from: <http://doi.org/10.1080/14767058.2016.1255191>.
16. Malespín-Bendaña W, Ortiz-Morales F, Castro-Volio I, Lindkvist M, Persson M, Conner P, Åhman A, Mogren I. Diagnóstico molecular de cromosomopatías fetales en Costa Rica (Molecular diagnosis of fetal chromosomal defects in Costa Rica). *Prenatal diagnosis in Sweden 2011 to 2013—a register-based study*. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 2016; 16(1):1-13. [citado 01 Feb 2017]. Disponible en <http://doi.org/10.1186/s12884-016-1165-8>.
17. Méndez L, Quiñones O. Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante cultivo de amniocitos. Artículo de revisión. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2009; 3(1): 7-15.
18. Choy K, Kwok Y, Cheng Y, Wong K, Wong H, Leung K, et al. Diagnostic accuracy of the BACs-on-Beads™ assay versus karyotyping for prenatal detection of chromosomal abnormalities: a retrospective consecutive case series. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014; 121(10):1245-1252.
19. Sahlin E, Gustavsson P, Liedén A, Papadogiannakis N, Bjärebörn L, Pettersson K, et al. Molecular and Cytogenetic Analysis in Stillbirth: Results from 481 Consecutive Cases. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014; 36(4):326-332.
20. Rodríguez A, León H. Guía de atención del aborto. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C. Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (Asbog). [citado el 30 October 2017]. Disponible en <http://www.saludcapital.gov.co/DDS/Publicaciones/GUIA%2011.%20%20ATENCIÓN%20DEL%20ABORTO.pdf>.
21. Berger TM, Krüger M, Binkert F, Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit (BTM), Department of Pediatrics, Children's Hospital of Lucerne, and MCL Medical Laboratories (KM, BF), Swiss Society of Neonatology. Two cases of live born infants with triploidy syndrome. [cited 30 October 2017]. Available from: <http://www.neonet.ch/files/7514/2658/5666/COTM-2006-07.pdf>.
22. Olivares Concha D, Diaz Arturo P, Ramirez Cheyne J, Nieto Calvache A, Pachajoa H, Quintero Mejía JC. Diagnóstico prenatal de triploidía 69XXX. Reporte de caso. *Iatreia Revista Médica Universidad de Antioquia*. 2010; 23(4-S).
23. Pinto D, Ceballos J, Castillo I, López M. Fundamentos y actualidades del asesoramiento genético. *Rev Biomed*. 2001; 12: 186-195.