

Detección de un mosaico trisomía 20 en líquido amniótico

Early detection of a mosaic trisomy 20 in amniotic fluid

Aida Giraldo,^a María Carolina León,^a Isabel Fernández,^b Luis Gustavo Celis^{a,*}

Recibido: 21 de diciembre de 2017

Aceptado: 13 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE:

Amniocentesis;
Cultivo celular;
Cariotipo;
Malformaciones;
Asesoramiento genético.

KEY WORDS:

Amniocentesis; Cell culture; Karyotype; Malformations; Genetic counseling.

RESUMEN

Las alteraciones cromosómicas consisten en anomalías en el número o estructura de los cromosomas, pueden ser detectadas mediante la realización de la amniocentesis genética, a través de la extracción del Líquido Amniótico. Se presentan en uno de cada 160 recién nacidos vivos, son una causa importante de enfermedad y mortalidad fetal, producida por abortos espontáneos y mortinatos, adicionalmente, generan discapacidad infantil y trastornos psicosociales. El mosaicismo trisomía 20 es una de las anomalías cromosómicas más halladas a través del diagnóstico prenatal, con una frecuencia de 1/7000 casos, representando 16% de todos los mosaicismos prenatales. El objetivo del presente trabajo es describir un mosaicismo trisomía 20 detectado en líquido amniótico, resaltando la importancia del asesoramiento genético y del seguimiento estricto durante todo el embarazo.

ABSTRACT

Chromosomal alterations consist of abnormalities in the number or structure of the chromosomes that can be detected by carrying out the genetic amniocentesis, through the extraction of the Amniotic Fluid. They occur in one of every 160 live newborns and are an important cause of fetal disease and mortality caused by spontaneous abortions and stillbirths, additionally they generate infantile disability and psychosocial disorders. Trisomy 20 mosaicism is one of the chromosomal anomalies most commonly detected through prenatal diagnosis with a frequency of 1/7000 cases and represents 16% of all the mosaicisms detected prenatally. The purpose of our work is to describe a mosaicism of trisomy 20 found in amniotic fluid highlighting the importance of genetic counseling and strict control of pregnancy.

^a Universidad de la Sabana, Colombia.

^b Policlínica Metropolitana, Venezuela.

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

INTRODUCCIÓN

Las anomalías cromosómicas son cambios que terminan en una alteración visible de los cromosomas; estas aberraciones se dividen en estructurales y numéricas. Las primeras se presentan a nivel de la estructura del material genético, dentro de éstas podemos encontrar deleciones, inversiones, inserciones, anillos, translocaciones recíprocas y robertsonianas; por su parte, las segundas presentan alteración en el número de cromosomas, bien sea por ganancia o pérdida de los mismos, dentro de las cuales se identifican tres tipos de anomalías: poliploidías, aneuploidías y mixoploidías.^{1,2}

Las aneuploidías son anomalías cromosómicas que presentan uno o más cromosomas individuales en una copia adicional o faltante de un juego euploide; dentro de éstas se incluyen las monosomías que indican la falta de un cromosoma y las trisomías que se definen como la presencia de 3 copias de un cromosoma específico. En las poliploidías existen más de dos juegos cromosómicos completos, dentro de éstas se identifican las triploidías, tetraploidías y pentaploidías. Las mixoploidías, por su parte, ocurren cuando un individuo presenta dos o más líneas cromosómicas, se clasifican en mosaicos y quimeras; cuando las dos líneas se originan a partir de un solo cigoto se trata de mosaicismo y las quimeras cuando las dos líneas se originan a partir de dos cigotos.¹

El mosaicismo trisomía 20 es una de las anomalías cromosómicas comúnmente detectada a través del diagnóstico prenatal con una frecuencia de 1/7000 embarazos y representa 16% de todos los mosaicismos detectados de manera prenatal.^{2,3} Se ha descrito en la literatura que aproximadamente 90% de estos embarazos tienen como resultado niños con un fenotipo normal; mientras que en el 10% restante se han identificado casos en los que se presenta malformaciones físicas o retraso mental.^{4,5} No se ha establecido un fenotipo característico en estos pacientes, sin embargo, se han evidenciado hallazgos comunes que sugieren un fenotipo sutil, dentro del cual se incluyen: anomalías espinales como estenosis espinal, fusión vertebral, cifosis; hipoplasia nasal, hipotonía, estreñimiento y dificultades en el aprendizaje.⁶⁻⁸

El pronóstico y asesoramiento genético es de gran importancia cuando se presentan estas alteraciones, ya que en muchas ocasiones se evidencian casos con desenlaces desfavorables, dado que el diagnóstico tiene distintas implicaciones para los familiares, además, de éste se derivan importantes decisiones en las que se puede llegar a incluir la interrupción del embarazo.^{2,6}

En este trabajo se describe un mosaicismo trisomía 20, con un cariotipo que evidencia una com-

posición cromosómica 47, XX, +20 [6]/ 46, XX [33] detectado mediante líquido amniótico. Se resalta la importancia del seguimiento ecográfico estricto, asesoramiento genético y la realización del cariotipo en sangre de cordón o en sangre del recién nacido, según sea la conducta que decida la paciente, cuando se obtienen este tipo de alteraciones en el cariotipo inicial.

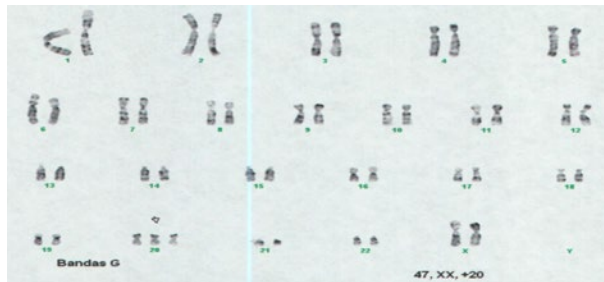
MATERIALES Y MÉTODOS

Se recibió muestra de Líquido Amniótico claro (16cc), punción única, y se procedió a centrifugar 8 cc de la muestra recibida a baja velocidad, se retiró el sobrenadante y se cultivaron los amniocitos en el medio de cultivo celular (*CHANG Amnio, Irvine Scientific*). Los frascos de cultivo fueron colocados en incubadoras de CO₂ (5%) y temperatura de 37 °C durante 7 días. Posteriormente, en el microscopio invertido se evidencia el crecimiento celular y se realizó un cambio del medio de cultivo a cada frasco, con una evaluación cada 2 días para revisar la evolución de las colonias. En el día 10 se realizó la cosecha, colocando colchicina (*Colcemid Irvine Scientific*) al cultivo durante 30 minutos, luego las células fueron hipotonizadas con cloruro de potasio por 15 minutos y fijadas con solución 3:1 de metanol-ácido acético (Merck). Se realizaron las láminas de los dos frascos de cultivos, además se colocaron en incubadora a 37 °C durante 24 horas, y posteriormente se realizó el bandeado de las láminas mediante la técnica de "Banda G". Se analizaron 39 metafases, encontrándose doble línea celular en los dos frascos, no pudiendo descartar un mosaicismo verdadero o pseudomosaico (alteración *in vitro*). Se realizó el asesoramiento genético y la toma de muestra de sangre del recién nacido.

RESULTADOS

El cultivo de líquido amniótico estudiado, perteneciente a una paciente de 24 años de edad con 16 semanas de gestación, arrojó una composición cromosómica 47, XX, +20 [6]/ 46, XX [33]. Tras este resultado, se continuó un seguimiento ecográfico estricto durante todo el embarazo, donde no se evidenciaron anomalías, planteándose que probablemente sólo se trataba de una alteración *in vitro*. Sin embargo, se brindó el asesoramiento genético indicado a los padres.

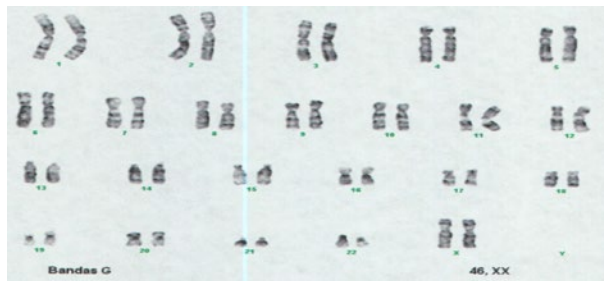
Figura 1. Cariotipo en líquido amniótico con composición cromosómica 47, XX, +20 [6]/ 46, XX [33].



Fuente: Elaboración propia.

El producto de la gestación se obtuvo por parto vaginal, un recién nacido de sexo femenino con adecuado peso y talla para la edad gestacional, sin evidencia de ninguna malformación al examen físico. Se procedió a realizar un cariotipo confirmatorio en sangre periférica del recién nacido, el cual arrojó una composición cromosómica completamente normal 46, XX [20].

Figura 2. Cariotipo confirmatorio en sangre del recién nacido con composición cromosómica 46, XX.



Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

El diagnóstico prenatal consiste en la aplicación de herramientas diagnósticas invasivas y no invasivas, permiten determinar de manera temprana si un producto está afectado por alguna alteración genética, con el fin de brindar el tratamiento indicado en caso de tenerlo y prepararse para enfrentar la compleja situación de tener un hijo afectado por algún desorden congénito, o bien, decidir no tenerlo. Las alteraciones cromosómicas consisten en anomalías en el número o en la estructura de estos, se presentan en uno de cada 160 recién nacidos vivos y son una causa importante de enfermedad y mortalidad fetal, producida por abortos espontáneos o mortinatos, adicio-

nalmente, generan discapacidad infantil y problemas psicosociales.^{9,10}

En la actualidad, se utilizan diferentes técnicas invasivas para el diagnóstico prenatal de dichas alteraciones; el método más utilizado es la extracción de células del líquido amniótico, obtenidas mediante amniocentesis y cultivo celular, de dicho método se obtiene el cariotipo (estudio del número y la estructura de los cromosomas).¹⁰⁻¹² La amniocentesis está indicada sólo en situaciones especiales: 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, anomalías en pruebas 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).¹¹⁻¹³

El mosaicismo trisomía 20 es una de las aberraciones cromosómicas más detectada; sin embargo, se presentan situaciones en las que este tipo de alteraciones se encuentra sólo a nivel *in vitro*, sin anómalas fenotípicas posteriores, como en el caso previamente descrito.^{13,14} Los resultados obtenidos confirmaron que el mosaico trisomía 20 se debió a una alteración en el cultivo celular (*in vitro*), la mayoría de los casos de mosaicismo se debe a un error mitótico de las células del cultivo, ya que éstas se desarrollan en un medio artificial. Este tipo de errores tienden a desaparecer en sucesivas divisiones celulares, lo que no tiene repercusión fenotípica en el feto, por lo que se recomienda en los casos de aparición de doble línea celular un conteo de al menos 50 metafases de los dos frascos.

Adicionalmente, se ha descrito que las alteraciones *in vitro* también se pueden presentar por contaminación con células maternas. Este error se evidencia en menos de 1% de los estudios citogenéticos del líquido amniótico. Ante este tipo de sospechas se debe realizar un seguimiento ecográfico estricto del embarazo.¹³⁻¹⁵

Otras de las causas de aberraciones cromosómicas a nivel del cultivo celular son las inducidas por agentes clastogénicos, como los virus, la exposición a radiaciones ionizantes, citostáticos y pesticidas, este tipo de agentes provocan múltiples rupturas cromosómicas que pueden generar grandes confusiones cuando se realiza el diagnóstico prenatal. Afortunadamente en estos casos las aberraciones tienden a desaparecer en las metafases posteriores y sin presentar alteraciones fenotípicas posteriores.^{13,16}

El caso descrito previamente sugiere la importancia de llevar a cabo un seguimiento ecográfico estricto durante todo el embarazo cuando se detectan este tipo de alteraciones citogenéticas; adicionalmente, se debe incluir la realización de un cariotipo confirmato-

rio postnatal en aquellos casos en los que el fenotipo fetal no corresponda con los hallazgos citogenéticos del diagnóstico prenatal o en el material abortivo para corroborar el origen de la alteración.^{10,13,16}

En casos en los que se presentan alteraciones a nivel cromosómico de manera prenatal, como en éste se debe tener en cuenta la realización del asesoramiento genético estricto por el médico genetista. Es un proceso comunicativo a través del cual se da soporte, educación y vigilancia a individuos o familiares de pacientes con enfermedades genéticas o con riesgo de padecerlas, trata información referente a la etiología, historia natural y riesgo de recurrencia de enfermedades hereditarias; cuya finalidad es ayudar al individuo o a la familia a afrontar la situación relacionada con la enfermedad.^{16,17} En este tipo de casos es importante no dejar a un lado las implicaciones psicológicas y sociales que este tipo de diagnósticos trae en el entorno familiar, ya que derivan en decisiones importantes, como el deseo de interrumpir o no el embarazo.^{10,17}

REFERENCIAS

1. Strachan T, Read A. Human molecular genetics. New York: Garland Science; 2011.
2. Korkontzelos I. Prenatal diagnosis of trisomy 20 mosaicism associated with hypoplastic nasal bone as a single sonographic marker [Internet]. Eur J Obstet Gynecol reprod Biol. Jun 2017; 213: 140-141. [Revisado el 2 de agosto de 2017]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460867>.
3. Joó JG, Beke A, Tóth-Pál E, Hargitai B, Szigeti Z, Papp C, Papp Z. Trisomy 20 mosaicism and nonmosaic trisomy 20: a report of 2 cases. Mar 2006; 51(3): 209-212. [Revisado el 3 de agosto de 2017]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674019>.
4. Willis MJ, Bird LM, Dell'Aquila, M, Jones MC. Expanding The Phenotype Of Mosaic Trisomy 20. Am. J. Med. Genet. 2008; 146A(3): 330-336.
5. James PA, Gibson K, McGaughan J. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 20 in New Zealand. Aust N Z J Obstet Gynaecol. Nov 2002; 42(5): 486-9.
6. Rudd N, Bain H, Giblett E, Chen S, Worton R, Opitz J. Partial trisomy 20 confirmed by gene dosage studies. American Journal of Medical Genetics. 1979; 4(4):357-364.
7. Mavroumatidis G, Dinas K, Delkos D, Vosnakis C, Mampoulos A, Rousso D. Case of prenatally diagnosed non-mosaic trisomy 20 with minor abnormalities. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2010; 36(4): 866-868.
8. Morales C, Cuatrecasas E, Mademont-Soler I, Cluseillas N, Peruga E, Català V, et al. Non-mosaic trisomy 20 of paternal origin in chorionic villus and amniotic fluid also detected in fetal blood and other tissues. European Journal of Medical Genetics. 2010; 53(4): 197-200.
9. Chen C, Chang S, Chueh H, Su Y, Chern S, Su J et al. Discrepancy in the trisomy mosaicism level between cultured amniocytes and uncultured amniocytes in prenatally detected mosaic trisomy 20. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013; 52(1): 145-146.
10. 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]. Medicina Universitaria. Enero 2012; 14(52): 23-29. [Revisado el 2 de septiembre de 2017]. Disponible en <http://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-estudio-citogenetico-liquido-amniotico-experiencia-X1665579612234352>.
11. Chang HP, Chion JY, Chen JY, Su PH. Prenatal cytogenetic diagnosis in Taiwan: a nationwide population-based study [Internet]. J Matern Fetal Neonatal Med. Nov 2017; 30(21): 2521-2528. [Revisado el 2 de agosto de 2017]. Disponible en <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1255191>.
12. Wendy MB, Fernando OM, Isabel CV, Diagnóstico molecular de cromosomopatías fetales en Costa Rica [Internet]. Acta Médica Costarricense. 2009; 51(4): 240-244. [Revisado el 3 de agosto de 2017]. Disponible en <http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/8956/5.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
13. Méndez L, Quiñones. Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante cultivo de amniocitos. Revista Cubana de Genética Comunitaria. 2009; 3(1): 7-15. [Revisado en agosto de 2017]. Disponible en <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n1/rcgc030109.htm>.
14. Bianca S, Boemi G, Barrano B, Cataliotti A, Ingegnosi C, Indaco L, Ettore G. Mosaic trisomy 20: Considerations for genetic counseling. Am J Med Genet A. Jul 2008; 146A(14): 1897-1898.
15. Freed D, Stevens E, Pevsner J. Somatic Mosaicism in the Human Genome [Internet]. Genes (Basel). Dic 2014; 5(4): 1064-1094. [Revisado en agosto de 2017]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4276927/>.
16. Medina D, Castro J, González P, Aguinaga M. Alteraciones genéticas y estrategias diagnósticas en muerte fetal. Ginecol Obstet Mex. 2012; 80(5): 313-319.
17. Pinto D, Ceballos J, Castillo I, López M. Fundamentos y actualidades del asesoramiento genético. Rev Biomed. 2001; 12: 186-195.