

Recién nacida normal con sospecha prenatal de monosomía del cromosoma X debido a mosaicismo confinado a la placenta

Normal newborn with prenatal suspicion of X chromosome monosomy due to confined placental mosaicism

Profesor Dr. Danielius Serapinas^a, Profesora Titular Dra. Daiva Bartkeviciene^b, Dra. Emilija Valantinaoviene^a y Profesora Titular Dra. Egle Machtejeviene^c

RESUMEN

La reciente introducción de las pruebas prenatales no invasivas (NIPT, por sus siglas en inglés) basadas en el ADN libre ofrece un método más preciso que los métodos tradicionales de detección en el suero materno para identificar aneuploidías fetales.

La eficacia de las pruebas NIPT para detectar los síndromes de Down, Edwards y Patau se ha demostrado en ensayos clínicos. Sin embargo, los enfoques de las pruebas NIPT que aprovechan la información sobre el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) tienen el potencial de identificar triploidías, síndromes de microdelección cromosómica y otras variantes genéticas no habituales. Para destacar este enfoque de las pruebas NIPT, se presenta un caso poco frecuente de monosomía del cromosoma X debido a mosaicismo confinado a la placenta, del que había una sospecha prenatal por el resultado de una prueba prenatal no invasiva basada en el polimorfismo de un solo nucleótido. Los resultados de las pruebas invasivas (amniocentesis) mostraron una pequeña proporción de mosaicismo del cromosoma X (45, X[5]/46, XX[95]). Después del nacimiento, el cariotipo de la niña no reveló anomalías (46 XX), lo que confirmó que el mosaicismo se limitaba a la placenta. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad del consentimiento informado de la paciente, y del minucioso asesoramiento anterior y posterior a las pruebas, para garantizar que comprenda las limitaciones y las ventajas de dichas pruebas, y las repercusiones de los resultados.

Palabras clave: trastorno del cromosoma X, asesoramiento, cariotipo, mosaicismo, placenta.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e362>

INTRODUCCIÓN

Las pruebas prenatales no invasivas (NIPT) de aneuploidías que utilizan el ADN libre en el plasma materno, incorporadas a la práctica clínica en 2011, están revolucionando el diagnóstico y la detección prenatal. Este enfoque tenía como objetivo reducir al mínimo la necesidad de realizar pruebas prenatales invasivas, como el muestreo de vellosidades coriónicas o la amniocentesis, que se utilizaban como procedimiento de diagnóstico prenatal convencional cuando los marcadores bioquímicos o ecográficos sugerían mayor riesgo de aneuploidía. Un enfoque más reciente de las pruebas NIPT que utiliza un método basado en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en combinación con herramientas informáticas sofisticadas puede resolver esta fuente potencial de resultados falsos positivos, que son un aspecto muy problemático de la detección bioquímica prenatal. Este enfoque de las pruebas NIPT identifica la presencia de haplotipos fetales adicionales, que indican triploidía o incluso mosaicismo.¹

En el contexto actual, es importante distinguir entre las pruebas de diagnóstico prenatal de aneuploidías y las pruebas de detección prenatal. Una prueba de diagnóstico, por ejemplo, en vellosidades coriónicas, líquido amniótico o sangre fetal, debe tener muy pocos falsos negativos (embarazo aneuploide con diagnóstico erróneo de euploide) y falsos positivos (embarazo euploide con diagnóstico erróneo de aneuploide), dado que el resultado fundamentará la decisión de interrumpir o no el embarazo.² En contraste, la detección prenatal no tiene como meta ser definitiva, sino que está diseñada para identificar a mujeres cuyo alto riesgo de aneuploidías frecuentes sea suficiente para justificar el diagnóstico prenatal invasivo. Los principales síndromes que pueden identificarse con las pruebas NIPT son el síndrome de Down (trisomía 21), de Edwards (trisomía 18), de Patau (trisomía 13) y de Turner (monosomía X).³ Las

- Departamento de Genética y Medicina Molecular, Academia Médica, Universidad Lituana de Ciencias de la Salud, Kaunas, Lituania
- Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Vilnius, Vilnius, Lituania
- Departamento de Obstetricia y Ginecología, Academia Médica, Universidad Lituana de Ciencias de la Salud, Kaunas, Lituania.

Correspondencia:

Dr. Danielius Serapinas: dserapinas@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-2-2016

Aceptado: 11-4-2016

pruebas NIPT tienen una gran sensibilidad (tasa de positivos reales) y especificidad (tasa de negativos reales) para estos trastornos genéticos. La especificidad es superior al 99% para la trisomía más frecuente. La tasa más alta de sensibilidad corresponde a los síndromes de Down (99%) y de Edward (del 97% al 99%), y es más baja para los síndromes de Patau (del 87% al 99%) y de Turner (del 92% al 95%).⁴ En este artículo, se presenta un caso con resultados excepcionales en la prueba genética prenatal (45, X[5]/46, XX[95]). El resultado del embarazo fue una niña sana con un cariotipo normal, que confirmó el diagnóstico de mosaicismo confinado a la placenta (CPM).

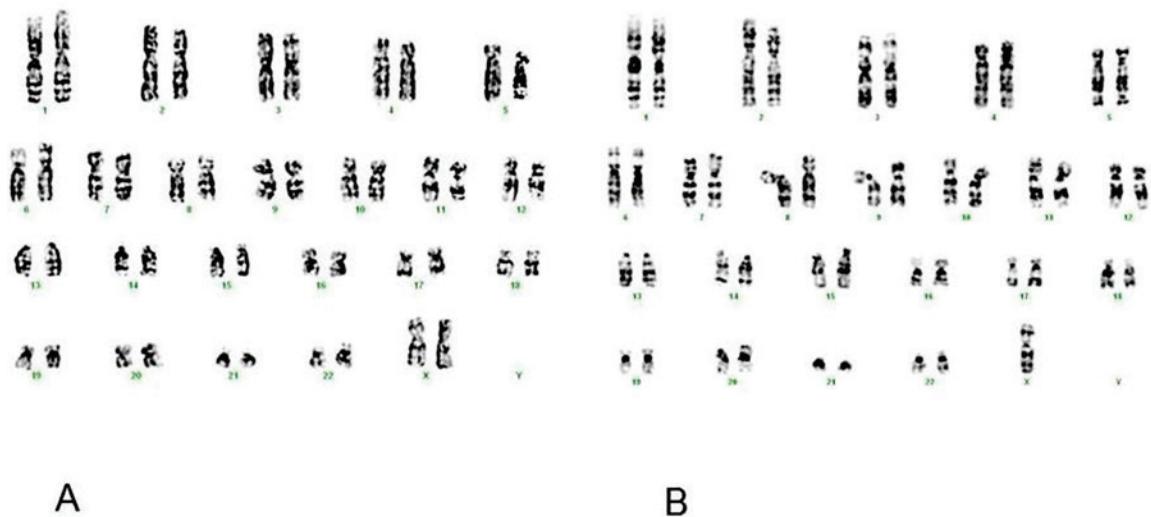
Presentación de un caso

A una mujer primigrávida de 36 años se le indicaron pruebas prenatales no invasivas (NIPT) a las 17 semanas de gestación debido a que los resultados de la prueba de detección bioquímica del primer trimestre mostraron un alto riesgo de trisomía 21 (1:50). La prueba bioquímica reveló un alto nivel de β-hCG libre y un nivel reducido de proteína plasmática A asociada con el embarazo (PAPP-A, por sus siglas en inglés) (1,72 MoM y 0,63 MoM, respectivamente). La ecografía prenatal a las 12 semanas de gestación mostró el desarrollo normal del feto (TN 1,6 mm). Se extrajeron muestras de sangre materna (10 ml)

para las pruebas NIPT, y los tubos se procesaron en Natera (San Carlos, CA) en el lapso de seis días de la extracción. Las pruebas se realizaron como se describió anteriormente mediante el uso de metodologías validadas de laboratorio (aislamiento de ADN libre [cfDNA], amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa dirigida a 19 488 SNP, secuenciación de alto rendimiento y análisis, a través del algoritmo NATUS [Next-generation Aneuploidy Test Using SNPs]).^{1,2}

Se le realizó la prueba NIPT Panorama a la paciente. La fracción fetal fue del 6%, y los resultados de la prueba fueron negativos para las trisomías 21, 18 y 13, y para la triploidía. El resumen del informe de la prueba indicó que los resultados atípicos podían ser compatibles con mosaicismo fetal del cromosoma X. Sin embargo, este resultado no es concluyente, y no podían descartarse otras posibilidades. Se recomendó orientación y realizar pruebas de seguimiento. La prueba NIPT detecta polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el ADN materno y fetal. La contribución materna se usa solo como aporte para el cálculo del riesgo fetal. Por lo tanto, los resultados incidentales de riesgo de cáncer materno o cantidad anómala de cromosomas sexuales no representan un problema.³ Por este motivo, la presencia de un haplotipo fetal adicional se identificó como un posible efecto del mosaicismo del cromosoma X.

FIGURA 1. Cariotipo del feto



Monosomía del cromosoma X debido a mosaicismo confinado a la placenta, con 95% de células con 46, XX (A) y 5% con 45, X (B), confirmado por el cariotipo de los amniocitos.

La frecuencia y la significación del mosaicismo placentario sugieren que este trastorno podría dar lugar a resultados falsos positivos o falsos negativos en las pruebas NIPT. Dichas pruebas podrían no identificar algunos casos viables de trisomía que tienen una cantidad considerable de células fetales anómalas, pero no placentarias, lo que podría generar un resultado aparentemente falso negativo. Por el contrario, los trofoblastos principalmente anómalos con células fetales normales podrían dar lugar a un resultado aparentemente falso positivo. Además, si los trofoblastos con anomalías cromosómicas tienen más probabilidad de apoptosis, las pruebas NIPT podrían identificar casos en los que la proporción de células placentarias anómalas es baja.² Este problema es importante si se tiene en cuenta que aproximadamente el 14% de todas las anomalías citogenéticas identificadas a través del cariotipo de las células del líquido amniótico son en mosaico.²

Es necesario recordar que la secuenciación se realiza en el ADN total, que es una combinación del ADN materno y fetal. En ese momento, el algoritmo no podía distinguir si se trataba de mosaicismo materno o fetal. Era posible que la embarazada tuviera mosaicismo del cromosoma X. Por este motivo, se le realizó el cariotipo, cuyos resultados fueron normales (46, XX). Posteriormente, se le realizó la amniocentesis genética, y los resultados mostraron que los amniocitos tenían una pequeña proporción de mosaicismo del cromosoma X. El cariotipo del feto fue 45, X [5]/46, XX[95] (*Figura 1*). La figura muestra que el 5% de las células tienen solamente un cromosoma X único, lo que sugiere la presencia del síndrome de Turner (monosomía X), y las células restantes (95%) tienen dos cromosomas X, lo que confirma un cariotipo femenino normal.

En consecuencia, la recién nacida no mostró anomalías fenotípicas. A las 39 semanas, nació una bebé sana, con un peso de 3020 g, una talla de 52 cm y un puntaje de Apgar de 10-10. Se realizó el análisis citogenético de la muestra de sangre periférica (100 células mitóticas) de la recién nacida, y el cariotipo fue el de una niña normal (46, XX). Estos datos sugieren que el mosaicismo de la monosomía X podría ser mosaicismo placentario completo. Sin embargo, no se analizaron otros tejidos de la recién nacida (p. ej., fibroblastos) que podrían tener una pequeña cantidad de células con una monosomía X.

DISCUSIÓN

La novedad de este caso es que, por primera vez, las pruebas NIPT (a través del polimorfismo de un solo nucleótido) generaron la sospecha de mosaicismo confinado a la placenta (CPM). Esto fue posible debido a que el algoritmo NATUS también considera la información genotípica parental, los datos de separación de frecuencia y los números de copias posibles de cromosomas fetales (monosomía/disomía/trisomía) en el locus polimórfico evaluado. Estos resultados demuestran la sensibilidad del análisis de secuenciación basado en el SNP para detectar características específicas del ADN libre en una combinación compleja.⁵ Por un lado, en la actualidad, el análisis citogenético de los amniocitos o las vellosidades coriónicas a través de procedimientos invasivos es el estándar de referencia para la clasificación de aneuploidías; además, el cariotipo realizado en una cantidad limitada de células no puede descartar mosaicismos de bajo nivel.⁶ Por otro lado, ni siquiera las pruebas invasivas pueden distinguir entre el mosaicismo fetal y el CPM.

Según Taylor,⁷ el muestreo de vellosidades coriónicas y la amniocentesis implican la extracción de una muestra de mesodermo o ectodermo extraembrionario, que no forman parte del feto en sí. Por este motivo, no hay un estudio directo de los cromosomas del feto durante el embarazo, a menos que se realice una cordocentesis, o muestreo de sangre fetal. Asimismo, durante los métodos invasivos de diagnóstico prenatal pueden ocurrir complicaciones, como el aborto espontáneo, especialmente en manos no expertas; la amniocentesis, por ejemplo, puede causar un 1% de abortos espontáneos. Deben considerarse los métodos no invasivos, como las pruebas NIPT, como una forma más aceptable y segura de realizar el cariotipo fetal.

A pesar de una alta precisión, los procedimientos de diagnóstico prenatal también tienen limitaciones. En nuestro caso, al principio, el riesgo bioquímico de trisomía 21 era alto; luego, las pruebas genéticas revelaron monosomía X por mosaicismo, pero al final la mujer dio a luz a una niña sana. Por lo tanto, la obligación de los médicos de informar a las pacientes es inseparable del requisito de recibir el consentimiento informado. Los requisitos principales del consentimiento informado incluyen racionalidad, información suficiente y clara, libre albedrío y un formulario acorde a las disposiciones legales. Las pruebas prenatales son una parte esencial de la atención

del embarazo, que tienen como fin verificar el desarrollo adecuado del feto, o identificar la posible herencia genética o enfermedades de los cromosomas. Si se obtienen datos que dificultan mucho predecir el fenotipo del futuro bebé, la supervisión y el monitoreo estrictos durante el embarazo podrían tranquilizar a los futuros padres.

En conclusión, todas las pacientes deben recibir un minucioso asesoramiento anterior a la prueba para garantizar que comprendan las limitaciones de la prueba y las repercusiones de los resultados. Con la experiencia, a medida que surjan más casos excepcionales, es posible que las pruebas NIPT reemplacen a los protocolos de detección actuales y se conviertan en el método principal y, con el tiempo, en la prueba de diagnóstico no invasivo de aneuploidías fetales. ■

REFERENCIAS

1. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy as a clinical service. *Clin Biochem* 2015;48(15):932-41.
2. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):15-33.
3. Gross SJ, Kareht S, Ryan A. Prenatal screening: focus on more specific fetal testing. *Nature* 2015;523(7560):290.
4. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health* 2015;7:113-26.
5. Benn P, Borrell A, Chiu RW, Cuckle H, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn* 2015;35(8):725-34.
6. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):890-901.
7. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):571-81.