

## Mosaicismo diploide/tetraploide en fibroblastos. Presentación de un caso.

### Diploid/tetraploid mosaicism in fibroblasts. A case presentation.

*Alicia Martínez de Santelices Cuervo,<sup>I</sup> Luis Alberto Méndez Rosado,<sup>II</sup>  
Michel Soriano Torres,<sup>III</sup> Minerva García Rodríguez.<sup>III</sup>*

#### Resumen

Las poliploidías como aberración cromosómica han sido estudiadas como una condición concerniente únicamente al reino vegetal; sin embargo, en los humanos eran consideradas como condición letal. Las más frecuentemente detectadas son las triploidías y tetraploidías completas, además de mixoploides diploide/triploide y diploide/tetraploide. Con el objetivo de contribuir al diagnóstico de los mosaicismos pigmentarios, presentamos un caso en el que fue confirmado un mosaicismo 2n/4n en fibroblastos mediante estudio citogenético. Se trata de un paciente masculino de 12 años de edad, remitido a la consulta de genética del Instituto de Endocrinología por presentar debilidad muscular y trastornos neurovegetativos. Al examen físico se observó discreta asimetría con un hiporecimiento del hemicuerpo derecho, ligera ptosis palpebral y zonas hiperpigmentadas en forma de parches en piel, sobre todo a nivel del tórax. Fue evaluado por especialistas en neurología y dermatología. Se realizó estudio cromosómico en sangre, se realizaron biopsias de piel para realizar estudios anatomopatológicos y citogenéticos. En las zonas hiperpigmentadas se observó: hiperqueratosis, hiperpigmentación irregular de la capa basal de la epidermis, escasa incontinencia pigmentaria. El estudio cromosómico en fibroblastos mostró un mosaicismo diploide/ tetraploide y el estudio en sangre resultó normal, esto contrasta con lo reportado por otros autores cuyo hallazgo de mosaicismo diploide/tetraploide ha sido en sangre, piel y hueso, indistintamente. La observación de asimetría corporal y mosaicismos pigmentarios en piel, debe hacer sospechar la presencia de mixoploidía.

**Palabras clave:** Poliploidía, hiperpigmentación, mosaicismo

#### Abstract

Polyploidies as chromosomal aberration have been studied as a condition concerning only the plant kingdom; however, in humans they were considered as a lethal condition. The most frequently detected are complete triploidies and tetraploidies, as well as diploid/triploid and diploid/tetraploid mixoploids. We present a case with 2n/4n mosaicism, confirmed by cytogenetic study in fibroblasts, with the aim of contributing to the diagnosis of pigmentary mosaicisms. This is a 12-year-old male patient, referred to the Genetics Department of the Endocrinology Institute for presenting muscle weakness and neurovegetative disorders. Physical examination showed discrete asymmetry with a right-sided hypo-growth, slight palpebral ptosis and hyperpigmented areas in skin patches, especially at chest level. He was evaluated by neurologist and dermatologist. A chromosomal study in blood was made. Skin biopsies were taken to perform anatomopathological and cytogenetic studies. Hyperkeratosis was observed in hyperpigmented areas, irregular hyperpigmentation of the basal layer of the epidermis, scarce pigmentary incontinence. The chromosomal study in fibroblasts showed a diploid/tetraploid mosaicism and the blood study was normal. This contrasts with that reported by other authors whose finding of diploid/tetraploid mosaicism has been in blood, skin and bone, indistinctly. The observation of body asymmetry and pigmentary mosaicisms in the skin should make us suspect the presence of mixoploidy.

**Keywords:** Polyploidy, hyperpigmentation, mosaicism.

<sup>I</sup> Doctora en Medicina. Especialista de 1º y 2º grado en Genética Clínica, Profesor Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba. E-mail: aliciams@infomed.sld.cu.

<sup>II</sup> Doctor en Ciencias Licenciado en Biología Máster en Genética Médica. Investigador titular. Laboratorio de Citogenética, Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Licenciado en Microbiología. Máster en Bioinformática. Investigador agregado. Laboratorio de Citogenética. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Licenciada en Tecnología de la Salud. Aspirante a investigador. Laboratorio de Citogenética, Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba

## Introducción

Las poliploidías como aberración cromosómica han sido estudiadas como una condición concerniente únicamente al reino vegetal; sin embargo, en los humanos eran consideradas como condición letal, reportándose en el 1,5% de los abortos del primer trimestre. Aunque algunas células somáticas como los hepatocitos son normalmente poliploides, las poliploidías más frecuentemente detectadas en nuestra especie son las triploidías y tetraploidías completas, además de mixoploides diploide/triploide ( $2n/3n$ ) y diploide/tetraploide ( $2n/4n$ ); en estas últimas, coexiste una población de células normales diploides ( $2n$ ), con otra que tiene 3 o más múltiplos haploides de cromosomas, por ejemplo: triploide ( $3n$ ) o tetraploide ( $4n$ ).

Estudios realizados entre 1967 y 1991 diagnosticaron alrededor de 15 mixoploides de los tipos diploide/triploide ( $2n/3n$ ) y diploide/tetraploide ( $2n/4n$ ). En Cuba, Pimentel y colaboradores reportaron en 1999 un caso con diagnóstico de mixoploidía diploide/tetraploide ( $2n/4n$ ).<sup>1-3</sup>

La mixoploidía en la piel se expresa con frecuencia por la presencia de áreas hiperpigmentadas, definida como mosaicismos pigmentarios a enfermedades névicas caracterizadas por la presencia en piel de máculas híper o hipopigmentadas de distribución según patrones clínicos preestablecidos. En ocasiones presentan asociaciones extracutáneas que alteran el desarrollo normal del individuo.<sup>2</sup>

Con el objetivo de contribuir al diagnóstico de los mosaicismos pigmentarios, presentamos un caso en el que fue confirmado un mosaicismo  $2n/4n$  en fibroblastos mediante estudio citogenético. Se solicitó a la madre y al niño su consentimiento para publicar el caso, tomar fotos del rostro que se publicarían al descubierto y de partes del cuerpo con trastornos de la pigmentación, accediendo ambos.

## Presentación de caso

Paciente masculino de 12 años de edad, remitido a la consulta de Genética del Instituto de Endocrinología, La Habana, Cuba, por presentar debilidad muscular y trastornos neurovegetativos.

Al interrogatorio la madre refiere como antecedentes patológicos personales: intolerancia a los lácteos, reflujo gastroesofágico grado IV operado a los 8 años de edad y debilidad muscular.

Al examen físico se observó discreta asimetría con un hipocrecimiento del hemicuerpo derecho, ligera ptosis palpebral (Figura 1) y zonas hiperpigmentadas en forma de parches en piel, sobre todo a nivel del tórax. No constatamos la debilidad muscular

descrita por la madre por lo que se interconsultó al paciente con el servicio de neurología pediátrica del Instituto de Neurología, donde se le realizó CPK, electromiografía y RMN cerebral, todos en límites normales.

**Figura 1.** Foto de paciente masculino de 12 años con mosaicismo diploide tetraploide, donde se observa ligera ptosis palpebral a predominio derecho. La Habana. Cuba.



Se realizó cariotipo en sangre periférica procesada en el Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica, cuyo resultado fue  $46, XY$  en 15 metafases.

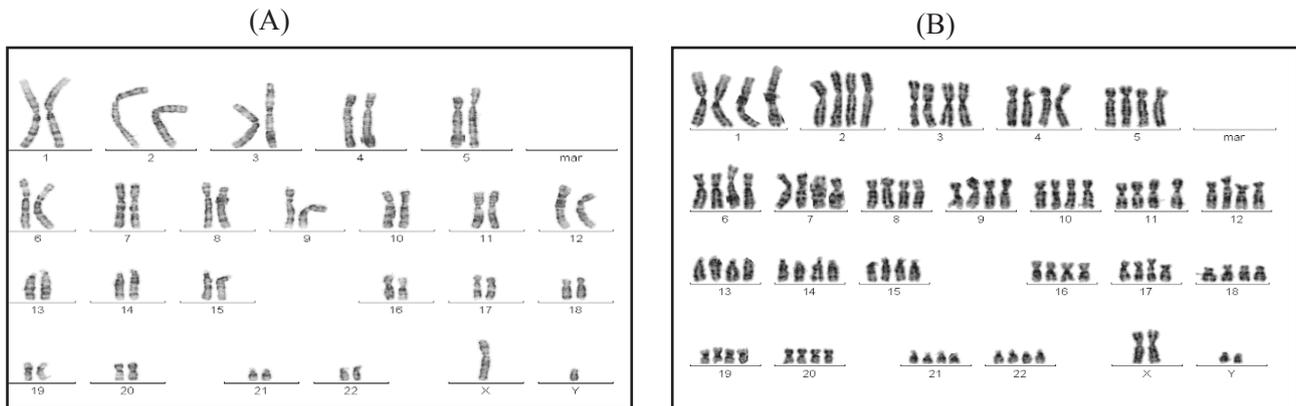
Se interconsultó con el servicio de dermatología del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, de La Habana, Cuba, donde se tomó muestras de piel en zonas no expuestas al sol tanto en áreas con pigmentación normal como en zonas oscuras o hiperpigmentadas. Se obtuvo el consentimiento expreso de la madre y del niño para la realización de la toma de muestras. Se tomaron fotos de áreas del cuerpo (cara y abdomen), previa explicación al niño y la madre el propósito de las mismas mostrando conformidad en colaborar al conocimiento científico, mediante su consentimiento en tomar fotos de regiones afectadas.

El estudio realizado en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Juan Manuel Márquez” a las muestras de zonas hiperpigmentadas mostró: hiperqueratosis, hiperpigmentación irregular de la capa basal de la epidermis, escasa incontinencia pigmentaria y edema discreto de la dermis papilar.

Se trasladaron fragmentos de piel de zonas normo e hiperpigmentadas al Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica, debidamente rotulados y conservados, con la identificación del tipo de zona en que fue tomada la muestra, para cultivo de fibroblastos y análisis de los cromosomas en dichas células.

En la Figura 2 A y B se observan los resultados de los cariotipos del tejido afectado (hiperpigmentado) y normal (normopigmentado), respectivamente. En las zonas con pigmentación normal se observó en 60 metafases un cariotipo normal ( $46, XY$ ) correspondiente a un paciente masculino, mientras que en las zonas hiperpigmentadas se observó en 6 metafases una tetraploidía ( $92, XXYY$ ).

**Figura 2.** Cariotipo en fibroblastos de muestras de piel con pigmentación normal e hiperpigmentado de paciente masculino de 12 años. La Habana. Cuba.



Cariotipo con dotación cromosómica tetraploide en fibroblastos obtenidos de muestras de piel hiperpigmentada.

Cariotipo con dotación cromosómica normal (diploide) en fibroblastos obtenidos de muestras de piel con pigmentación normal.

### Discusión

Estudios realizados por Castro y colaboradores reflejan que las manifestaciones de un mosaicismo pigmentario corresponden en un 15 % a nevos pigmentarios segmentarios, se presentan con mayor frecuencia (59.2 %) en varones y la primera consulta se produce antes de los 10 años de edad<sup>4</sup>, en nuestro caso existe coincidencia en el sexo y el tipo de nevo, no así el momento del diagnóstico que se produjo a los 12 años. No obstante, el paciente había sido valorado antes de los 10 años por dermatología e interpretado como una acantosis nigricans. En relación a las manifestaciones como la ptosis palpebral, existen reportes de otros autores que han observado alteraciones faciales en pacientes que presentan mixoploidías en linfocitos, pero no reportan la ptosis. Yasuhiro encontró en la autopsia de un recién nacido pretérmino que falleció con tetraploidía completa, malformación de Dandy-Walker, hipoplasia pulmonar bilateral y quiste entérico<sup>5,6</sup>

El mosaicismo diploide/tetraploide en el caso que se presenta, se encuentra limitado a fibroblastos de piel, similar a lo reportado por Leonard y Tomkins en 2002 de una mujer que presentaba asimetría corporal e Hipomelanosis de Ito, y el estudio de fibroblastos

de las zonas hipopigmentadas mostró 92,XXXX, mientras que la piel normopigmentada fue 46,XX y 46,XX,t(1;6)(p32;q13), el estudio en sangre tuvo dotación cromosómica normal al igual que el caso que se presenta. Otros autores han detectado la tetraploidía en sangre en escasas metafases, en fibroblastos de piel y hueso, con el hallazgo de defectos craneofaciales, del sistema nervioso central con severa discapacidad intelectual y alteraciones de la pigmentación de la piel, y se reportó un caso que presentaba dos aberraciones numéricas (tetraploidía en mosaico y trisomía 18 en células no poliploides) en sangre periférica sin afectación en fibroblastos<sup>7-12</sup>. Podemos concluir que la observación de asimetría corporal y mosaicismos pigmentarios en piel, podría resultar del efecto de alteraciones provocadas por la presencia de diferentes líneas celulares con alteraciones en el número de los cromosomas, por lo que estos hallazgos clínicos deben hacer sospechar la presencia de mixoploidía. La sospecha clínica contribuyó al asesoramiento genético al paciente y su familia, con un diagnóstico más certero, posible gracias a la confirmación por el estudio cromosómico en piel.

### Referencias bibliográficas

1. Pimentel BH, Lantigua CA, Quiñones MO. Mixoploidía Diploide - Tetraploide: Primer Reporte en Nuestro Medio. Rev Cubana Pediatr 1999; 71(3):168-173.
2. Stefanova I, Jenderny J, Kaminsky E, Mannhardt A, Meinecke P, Grozdanova L, et.al. Mosaic and complete tetraploidy in live-born infants: Two new patients and review of the literature. Clin Dysmorphol 2010; 19:112-23.
3. Paiva Isaias Soares, Ramos Marcelo Coelho, Chaves Tatiana, Boy Raquel, Bastos Elenice F, Paiva Caroline Graça, et.al. Mosaicismo diplóide/tetraplóide em recém-nascido vivo – relato de caso e revisão da literatura. VI Congresso brasileiro de Triagem Neonatal / XXII Congresso brasileiro de Genética Médica. Salvador – ba, 2010; 07 a 10 de setembro de 2010.
4. Castro P G, Della G Patricia, Cabrera HN, García S. Patrones clínicos de mosaicismos pigmentarios. Nuestra experiencia.

- Dermatol. Argent., 2011, 17(5): 375-381.
5. Olgun-Erdemir E, Yildirim MS, Kariyaka M. Generalized aggressive periodontitis in a child with 92, XXYY / 46, XY mosaicism: report of a second case. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 94-96.
  6. Yasuhiro Nakamura, Michiyo Takaira, Etsuko Sato, Katuichi Kawano, Osamu Miyoshi, Norio Niikawa. A Tetraploid Liveborn Neonate: Cytogenetic and Autopsy Findings. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: December 2003; 127 (12):1612-1614.
  7. Wada Y, Kakiuchi S, Mizuguchi K, Nakamura T, Ito Y, Sago H, et.al. A female newborn having mosaicism with near-tetraploidy and trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2016; 170 A(5):1262–67.
  8. Annereng G. Increased frequency of tetraploidy in cultured skin fibroblasts from extremities with reduction malformations. *Hereditas* 1982; 96(2): 255-259.
  9. Wullich B., Henn W., Groterath E., Ermis A., Fuchs S., Zankl M. Mosaic tetraploidy in a liveborn infant with features of the DiGeorge anomaly. *Clin. Genet*. 1991 nov.; 40(5): 353–357.
  10. Edwards M.J., Park J.P., Wurster-Hill D.H., Graham J.M., Jr. Mixoploidy in humans: two surviving cases of diploid–tetraploid mixoploidy and comparison with diploid–triploid mixoploidy. *Am. J. Med. Genet*. 1994 sep. 1; 52(3):324–330.
  11. Aughton D.J., Saal H.M., Delach J.A., ur Rahman Z., Fisher D. Diploid/tetraploid mosaicism in a liveborn infant demonstrable only in the bone marrow: case report and literature review. *Clin. Genet*. 1988 apr; 33(4): 299–307.
  12. Gardner McKinlay R.J., Sutherland Grant R. Down Syndrome, Other Full Aneuploidies, and Polyploidy. Gardner McKinlay R J, Sutherland Grant R En: *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press; 2004.p. 249-63.