



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

**“REPORTE DE UN CASO DE MIXOPLOIDÍA EN POBLACIÓN MEXICANA,  
SEGUIMIENTO EN EL TIEMPO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TESIS**

Que para obtener el título de  
**Especialista en Genética Médica**

**PRESENTA**

Dr. Jean Antoine Marie Becelli Amichia Dioulo

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias

**ASESORES METODOLÓGICO**

Dr. Juan Manuel Valdés Miranda  
Dra. María Del Refugio Rivera Vega

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, México 2023



---

**DR. EDUARDO LICEAGA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor Dr. Sergio Alberto Cuervas Covarrubias, por el apoyo en la realización de esta tesis.

A mi asesore metodológico Dr. Juan Manuel Valdés Miranda, por el apoyo brindado y sus enseñanzas durante mi formación académica.

A mi asesor metodológico Dra. María Del Refugio Rivera Vega, por sus enseñanzas y guía durante mi formación académica.

A la MC Alicia Beatriz Cervantes Peredo de la Facultad de Medicina UNAM por el apoyo durante mi formación médica y la búsqueda para la realización de esta tesis.

Al Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga por permitirme ser parte de su comunidad académica.

A mis compañeros de residencia por su apoyo durante los años durante los cuales hemos convividos.

A los pacientes que he atendido, por haberme permitido aprender día a día con ellos.

A los médicos de base del departamento de genética médica por su contribución a mi formación como médico.

A los citogenétistas y biólogos moleculares del departamento de genética médica por todas las enseñanzas y apoyo brindado a lo largo de mi formación.

## DEDICATORIA

A mi madre†, **Dra. Louise Rita Dioulo Akué**, por el amor, el apoyo, el cuidado y protección que me brindaste durante toda mi vida. Gracias por creer en mi cuando nadie lo hacía, por sacrificar tanto por mi y seguir cuidando de mi desde el otro lado. Gracias por todas las enseñanzas y las oportunidades que me has dado, por haberme enseñado gran parte del mundo y a ser independiente. Hemos alcanzado la meta por lo que tanto hemos luchado. Siempre estas y estarás en mi mente y corazón.

A mi padre† por sus esfuerzos y apoyo en un momento crítico.

A mi familia, en particular a mi abuelo (regrese y acabe Pepe como dije) y a mis tías que siempre han estado por nosotros a pesar de las adversidades, que han participado de forma activa en mi vida y formación como ser humano, por enseñarme a estudiar, a amar la informática, a apreciar cada momento de la vida.

A Prof. Paul Antoine Bohoun Bouabré† por haber creído en mí, en mi madre y el futuro que tal vez podría alcanzar un día.

A mis amigos que pasaron a ser parte de mi familia y me han acompañado durante este largo viaje y han estado siempre para mi cuando más los he necesitado.

A la paciente que me dejo intentar tomarle una gasometría (lo prometí y lo hice).

A todas las personas que de una manera u otra me han apoyado, animado a seguir, visto por mi y contribuido para que se lograra este objetivo.

## TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN .....	4
2.	ABREVIATURAS.....	6
3.	ANTECEDENTES .....	7
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
5.	JUSTIFICACIÓN.....	10
6.	HIPÓTESIS.....	10
7.	OBJETIVOS.....	10
	7.1 Objetivo general.....	10
	7.2 Objetivos específicos .....	11
8.	METODOLOGÍA.....	11
	8.1 Tipo y diseño de estudio .....	11
	8.2 Población .....	12
9.	TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	12
10.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN .....	13
	10.1 Criterios de inclusión: .....	13
	10.2 Criterios de exclusión: .....	13
11.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	14
12.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
13.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD .....	21
14.	PACIENTE .....	22
15.	FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS.....	27
16.	ESTUDIOS RADIOLÓGICOS DEL 08/17/2022 .....	39
17.	RESULTADOS .....	45
18.	DISCUSIÓN: .....	50
19.	CONCLUSIONES .....	53
20.	REFERENCIAS.....	54

# 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Las alteraciones cromosómicas son un padecimiento frecuentemente analizado en el ámbito de la genética médica. Algunas de esas alteraciones son raras en seres humanos adultos. La mixoploidía (MXI), más específicamente la tetraploide/diploide es de las más raras, con menos de 100 casos reportados, está asociada con abortos de primer trimestre, expectativa de vida corta en neonatos. La diploidía es una condición en la cual una célula o un organismo tiene dos juegos completos de cromosomas. En los seres humanos, la diploidía se representa como  $2n$  ("n" es el número haploide de cromosomas (23 en los humanos)). La tetraploidía se refiere a una célula o un organismo con cuatro juegos completos de cromosomas (en humanos ( $4n$ )). El diagnóstico de la MXI se hace generalmente mediante cariotipo en dos tejidos diferentes. Clínicamente los pacientes pueden presentar alteraciones esqueléticas, dermatológicas y cognitivas, presentando una gran variabilidad fenotípica.

**JUSTIFICACIÓN:** La MXI es una condición muy poco frecuente y escasa descripción a nivel mundial. Sus características clínicas son muy variables, llegando a ser fatal en la mayor parte de los casos a edades tempranas. La descripción de los hallazgos encontrados en nuestro paciente proporcionara datos importantes para considerar esa entidad como diagnóstico diferencial, así como un mejor manejo y seguimiento de pacientes con diagnósticos similares.

**OBJETIVOS:** Reportar un caso de MXI mexicano, analizar los datos clínicos y genéticos, comparar los hallazgos con lo reportado en la literatura mundial.

**METODOLOGÍA:** Estudio retrospectivo de revisión de expediente clínico y de la literatura.

**POBLACIÓN:** Expediente clínico de un paciente mexicano residente y originaria del Estado de México, en quien se identificó una mixoploidía, tetraploide/diploide además de artículos de pacientes con mixoploidía, tetraploide/diploide publicados en la literatura internacional.

**DISCUSIÓN:** Reportamos un paciente con MXI, tetraploide/diploide, destacando su longevidad inusual comparado a lo reportado en la literatura médica. En cuanto a sus características fenotípicas presenta rasgos comunes en pacientes con mixoploidía como son

la nariz corta y ancha (68%), la micrognatia (64%), el cuello corto (64%), además de características menos frecuentes como la microcefalia (50%) y la sindactilia (45%). Se observo una posible relación entre la MXI, tetraploide/diploide y la discapacidad intelectual. Así mismo se ha documentado mosaico pigmentario en algunos pacientes (27%). La supervivencia de pacientes tetraploide/diploide es muy variable, abarcando edades desde recién nacidos hasta 33 años, con muertes tempranas a causa de infecciones y otras complicaciones neonatales. Otro dato importante fue la observación de la reducción de la proporción de células tetraploides con el tiempo en todos los pacientes con múltiples cariotipos en el tiempo, posiblemente debido a inestabilidad cromosómica y estrés de replicación.

**CONCLUSIONES:** Este estudio proporciona valiosos conocimientos sobre la MXI, tetraploide/diploide, una condición rara en adultos. Se presenta un paciente con uno de los seguimientos más extensos en la literatura, detallando su evolución y tratamientos. Se revelan datos importantes acerca de las manifestaciones fenotípicas de los pacientes con MXI, tetraploide/diploide, subrayando su heterogeneidad dificultando la sospecha y el diagnóstico clínico. Se destaca la relevancia de realizar cariotipos en pacientes con malformaciones múltiples, particularmente en presencia de alteraciones cutáneas o con padres con antecedente de abortos. El seguimiento multidisciplinario es crucial para ofrecer la mejor atención posible y es importante la realización de cariotipo periódicamente con el fin de detectar rearrreglos cromosómicos secundarios e igualmente se sugiere estudiar a los padres de los pacientes. Se debe seguir investigando las mixoploidías, en particular la tetraploide/diploide con el fin de enriquecer el conocimiento y la comprensión acerca de estas entidades en humanos.

## 2. ABREVIATURAS

**MXI:** Mixoploidía

**CDK2:** Cinasa dependiente de ciclina 2

**A.P.G.A.R:** Acrónimo para Appearance, Pulse, Grimace response, Activity, Respiration, es una escala que permite la evaluación del recién nacido poco después de su nacimiento.

**GTG:** Acrónimo para Giemsa-Tripsina-Giemsa, técnica citogenética mediante la cual se realiza el cariotipo convencional.

**Rx:** Radiografía

**AP:** Anteroposterior

**PA:** Posteroanterior



### 3. ANTECEDENTES

Las poliploidías son alteraciones cromosómicas ampliamente estudiadas en el reino vegetal, donde son consideradas como viables. En humanos por lo contrario se suelen asociar a abortos u óbitos, siendo las más frecuentes las triploidías y tetraploidías completas (reportada en 16.02% de los abortos (1)) y posteriormente las mixoploidías triploides/ diploides y tetraploides/ diploides (2).

Las MXI se pueden definir como una condición en la cual un organismo posee dos o más líneas celulares en términos de ploidía (3). Las tetraploidías se asocian al 1.3% -5% de los abortos durante el primer trimestre de la gestación y generalmente se deben a una no disyunción durante la primera mitosis del cigoto (3,4).

Existen diversos mecanismos conllevando a la génesis de una célula tetraploide. En el caso de las MXI tetraploides/ diploides esos mecanismos tienen lugar después de la primera división mitótica. El más frecuente es la endoduplicación o endoreplicación en la cual no existe la fase M del ciclo celular u ocurre, pero sin citocinesis dando una célula mononuclear con  $4n$ . Varios estudios han identificado a la ciclina E como regulador importante, el cual activa CDK2, promoviendo la entrada a endoduplicación. También se ha señalado endoreplicación trofoblastos, vitales para una adecuada implantación y modulación de la placenta post implantación.

Otro mecanismo reportado es la evasión mitótica o mitotic slippage, en la cual se genera una célula poliploide a consecuencia de un arresto prolongado en metafase debido a la activación del punto de control del uso mitótico. Debido a la degradación proteolítica de la ciclina B1, la célula es llevada a evasión mitótica y da por resultado una sola célula tetraploide.

También puede ocurrir falla en la citocinesis, pero esas células, binucleadas, se han reportado como más inestables y propensas a volverse aneuploides.

Por último, la fusión de dos células puede dar como resultado una célula binucleada, y en caso de ser de origen diferente, una célula quimérica.

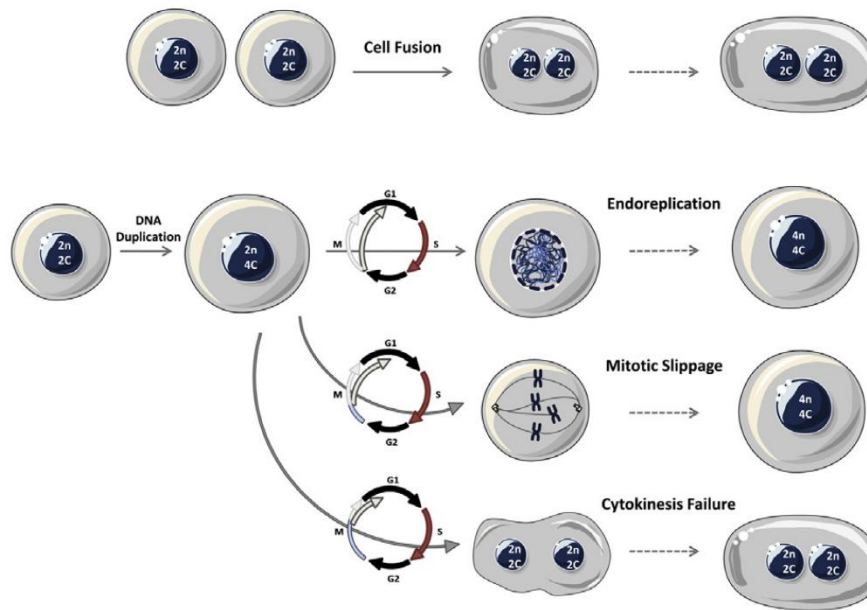


Figura 1. Mecanismos que conllevan a la génesis de una célula tetraploide. Gentric et al. 2014 (5)

Muy pocos casos de tetraploidía completas y tetraploidías/diploidías han sido descritos en la literatura, alrededor de 29 casos desde 1965 (6) siendo de los primeros casos el reportado por el Dr. Kohn y colaboradores en 1967 en el Children's Hospital de filadelfia, el cual era un paciente masculino que sobrevivió 36 semanas(7). El producto presentaba diversas malformaciones tales como microcefalia, craneosinostosis, pupilas dilatadas, irregulares y arreflecticas, opacidad corneal en el ojo izquierdo y afaquia en el ojo derecho, nariz prominente, micrognatia, boca pequeña, hipermovilidad articular a nivel de codos, manos cortos y dedos con únicamente dos falanges, pliegue palmar único aducción limitada de la cadera derecha, asimetría de miembros pélvicos, siendo el derecho dos centímetros más corto que el izquierdo, pie derecho con malformaciones severas presentando únicamente el primer dedo desarrollado y resto de dedos rudimentarios. A nivel neurológico se reportó reflejo de Moro ausente, crisis epilépticas focales, de predominio izquierdo las cuales ocurrían diariamente. El estado de salud del paciente fue deteriorándose rápidamente a lo

largo de los días llegando a presentar proptosis del ojo izquierdo causada por un absceso intraocular debido a una infección por E. coli. el cual dreno de forma espontánea derivando en enoftalmos, pérdida ponderal a pesar de una alimentación adecuada y muerte súbita a las 36 semanas de vida extrauterina(7).

En 1987 el Dr. Davis J. Aughton y colaboradores reportaron el caso de un paciente femenino, prematura de 32 semanas de gestación la cual presentaba múltiples alteraciones congénitas y tetraploide/diploide comprobada únicamente a nivel de medula ósea(8). El paciente acabaría falleciendo a los 2 días de vida extrauterina a consecuencia de un paro cardiorrespiratorio. Se reporta en ese caso al igual que en el anteriormente mencionado alteraciones craneofaciales y esqueléticas, principalmente en extremidades (ectrosindactilía), pero también se reporta alteraciones a nivel de la biometría hemática como la presencia de esquistocitos, ovalocitos y esferocitos(8).

La mayor parte de los casos reportados de tetraploidías/diploidías o tetraploidías completas presentan malformaciones severas, las cuales en algunos casos tienen afectación a nivel de sistema nervioso central. Los porcentajes de la tetraploidías/diploidías varían de un paciente a otro, a lo largo de su vida y del tejido estudiado, pudiendo cambiar el fenotipo de los pacientes dependiendo de ello. Otro órgano frecuentemente mencionado y el cual múltiples autores señalan como clave en la sospecha de una mixoploidía es la piel (2,6,8–14) .Se reportan en la literatura en ocasión como mosaicismos pigmentarios (2,15), hipopigmentación o displasias pigmentarias, las cuales se pueden manifestar en cabello como canicie (6).

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La MXI es una entidad poco reportada en seres humanos adultos al estar relacionada con desenlace fatal a temprana edad y en algunos casos, debido a las escasas manifestaciones que presentan los pacientes, no se suele pensar en dicha patología hasta la realización de un

cariotipo, situaciones que dificulta su caracterización fenotípica, así como cualquier intento de caracterización de seguimiento.

Al contar con aproximadamente 29 casos reportados en la literatura, este protocolo contribuirá significativamente en la caracterización y entendimiento de la MXI.

## **5. JUSTIFICACIÓN**

La MXI es una entidad poco reportada en seres humanos adultos al estar relacionada con desenlace fatal a temprana edad. Contar con más datos acerca de la evolución a lo largo del tiempo de paciente con dicha alteración permitirá tener mejor conocimiento del fenotipo asociado y por lo tanto idear mejores estrategias diagnósticas y de seguimiento incluyendo como dato pivote las alteraciones dermatológicas que pueden presentar dichos pacientes.

## **6. HIPÓTESIS**

No plantaremos una hipótesis de trabajo formal, pero esperamos que, de acuerdo con lo reportado en la literatura, en nuestro paciente estén presentes características clínicas como talla baja, alteraciones esqueléticas, dermatológicas y neurológicas en grado variable. Asimismo, esperamos encontrar en la revisión de la literatura una expresividad variable amplia, así como algunos pacientes con MXI con alteraciones cutáneas directamente relacionadas con la patología de base.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo general**

Analizar y comparar las características clínicas y genéticas de un paciente mexicano con mixoploidía, tetraploide/diploide.

## **7.2 Objetivos específicos**

Describir las características clínicas, genéticas de un paciente mexicano con mixoploidía, tetraploide/diploide.

Relacionar la presencia de alteraciones dermatológicas como la displasia pigmentaria con la mixoploidía, tetraploide/diploide.

Comparar las características clínicas y genéticas de los pacientes con mixoploidía, tetraploide/diploide.

Realizar una revisión sistemática de la literatura describiendo las características clínicas y genéticas de pacientes con mixoploidía, tetraploide/diploide.

Realizar una revisión sistemática de la literatura describiendo el seguimiento y la evolución de pacientes con mixoploidía, tetraploide/diploide.

## **8. METODOLOGÍA**

### **8.1 Tipo y diseño de estudio**

Es un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo. Se realizará mediante la revisión de un expediente clínico y análisis de reportes de caso. Estos últimos obtenidos mediante la revisión sistemática más adelante detallada

## **8.2 Población**

Expediente clínico de un paciente mexicano residente y originario del Estado de México, en quien se identificó una mixoploidía, tetraploide/diploide; artículos de pacientes con mixoploidía, tetraploide/diploide publicados en la literatura internacional los cuales se buscarán en las siguientes bases de datos y buscadores: Pubmed, Web of Science, Google Scholar, Research Rabbit.

Se utilizarán los siguientes términos, tanto individuales como en diferentes combinaciones para la búsqueda: mixoploidía, diploidía tetraploidía, caso clínico, humano, mosaicismo pigmentario, displasia pigmentaria.

## **9. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

La muestra incluye a un expediente clínico de un paciente mexicano en quien se identificó una mixoploidía, tetraploide/diploide; artículos publicados de pacientes con mixoploidía, tetraploide/diploide publicados en la literatura internacional que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

## **10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

### **10.1 Criterios de inclusión:**

Expediente clínico de paciente en quien se identificó una mixoploidía, tetraploide/diploide

Reportes de caso que describan pacientes con mixoploidía, tetraploide/diploide

Reportes de caso que incluyan la descripción de los métodos citogenéticos y/o moleculares para realizar el diagnóstico de tetraploide/diploide.

Reportes de casos que describan el seguimiento en pacientes con tetraploide/diploide

Reportes de casos que describan el tratamiento realizado en pacientes con tetraploide/diploide

### **10.2 Criterios de exclusión:**

Expedientes clínicos de pacientes sin cariotipo confirmando la tetraploidía/diploidía.

Reportes de caso, series de caso que describan pacientes sin tetraploidía/diploidía.

Reportes de caso, series de caso que no especifiquen el tejido en el cual se realizó cariotipo.

Reportes de caso, series de caso que no cuenten con la exploración física del paciente.

## 11. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Codificación
<b>Seguimiento</b>	proceso esencial que consiste en la monitorización continua y evaluación de los pacientes después de diagnósticos iniciales y tratamientos para supervisar el progreso de una enfermedad, la eficacia del tratamiento y la aparición de cualquier efecto secundario o complicación	Cualitativa	Nominal, dicotómica	0: Ausente 1: Presente
<b>Tratamiento</b>	conjunto de medidas y estrategias que tienen como objetivo principal curar, aliviar o	Cualitativa	Nominal, dicotómica	0: Ausente 1: Presente



	prevenir enfermedades, afecciones o síntomas en un paciente.			
<b>Género</b>	Fenotipo de la persona	Cualitativa	Nominal, dicotómica	F: Femenino M: Masculino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa	Ordinal (años)	Números naturales más el cero.
<b>Características citogenéticas</b>				
<b>Mixoploidía</b>	condición en la cual un organismo posee dos o más líneas celulares en términos de ploidía.(3)	Cualitativa	Nominal, dicotómica	0: Ausente 1: Presente
<b>tetraploide/diploide</b>	condición en la cual un organismo posee dos líneas celulares (4n/2n)	Cualitativa	Nominal, dicotómica	0: Ausente 1: Presente
<b>Características clínicas</b>				
<b>cuello corto</b>	Disminución de la distancia desde el punto de unión del cuello y los	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado

	hombros hasta el margen inferior del hueso occipital(16)			
<b>Cuello ancho</b>	Aumento del ancho del cuello cuando se ve de frente o atrás(16)	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado
<b>Micrognatia</b>	Reducción aparente de la longitud y el ancho de la mandíbula cuando se ve de frente pero no de lado. Este es un término agrupado que comprende el acortamiento y el estrechamiento de la mandíbula y el mentón. Se define aquí como un término de uso común(17)	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado
<b>Deformidad del pectus</b>	Crecimiento excesivo longitudinal de las	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente

	<p>costillas que produce una deformidad torácica anterior, ya sea depresión (<i>pectus excavatum</i>) o protrusión (<i>pectus carinatum</i>). Ambos defectos pueden estar presentes en el mismo paciente(18)</p>			N: No evaluado
<b>Cubitus valgus</b>	<p>Aumento del ángulo de carga (ángulo subtendido por el antebrazo sobre el húmero; la desviación del antebrazo en relación con el húmero) en el codo(18)</p>	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado
<b>escoliosis</b>	<p>Desviación lateral apreciable de la línea vertical normalmente recta</p>	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado

	de la columna vertebral(18)			
<b>Hipermovilidad articular</b>	Capacidad excesiva de la piel para estirarse; excesivo rango de movimiento en una articulación(18)	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado
<b>Poliosis</b>	Hipopigmentación del cabello(19)	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado
<b>Discapacidad intelectual</b>	Trastorno que comienza durante el período de desarrollo y que incluye limitaciones del funcionamiento intelectual como también del comportamiento adaptativo en los dominios conceptual, social y práctico(20)	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado

<b>Paladar alto</b>	<p>Altura del paladar más de 2 desviaciones estándar por encima de la media o altura palatina al nivel del primer molar permanente más del doble de la altura de los dientes (17)</p>	Cualitativa	Nominal, categórica	<p>0: Ausente 1: Presente N: No evaluado</p>
<b>Nariz corta y ancha</b>	<p>Distancia de nasión a subnasal más de dos desviaciones estándar por debajo de la media y distancia interalar más de 2 desviaciones estándar por encima de la media para la edad(21)</p>	Cualitativa	Nominal, categórica	<p>0: Ausente 1: Presente N: No evaluado</p>

<b>Mosaicismo pigmentario</b>	Múltiples patrones de pigmentación de la piel causada por heterogeneidad genética en las células de esta(22)	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado
<b>Sindactilia</b>	malformación congénita, consistente en la fusión de dos o más dedos de las manos o de los pies(23)	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado
<b>Microcefalia</b>	Occipitofrontal menor al percentil 3 correspondiente a la edad para la circunferencia occipitofrontal(16)	Cualitativa	Nominal, categórica	0: Ausente 1: Presente N: No evaluado

## **12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará el análisis de los datos principalmente mediante Excel. En casos necesarios se recurrirá a algún otro software estadístico, lo cual se especificará. Los datos se analizarán mediante tablas o gráficas de distribución de frecuencias para un mejor entendimiento de estos.

## **13. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Los datos se recolectarán de un expediente clínico, dicha información es confidencial y exclusivamente para fines académicos y de investigación. Los pacientes previamente firmaron un consentimiento informado para la realización de los distintos procesos que llevaron al diagnóstico dentro del contexto de la consulta en el departamento de Genética Médica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. No existe ningún conflicto de interés que declarar.

Respecto a la revisión sistemática a realizar, se usarán bases de datos públicas y se garantizará el anonimato de dichos pacientes al limitarnos a usar los datos descritos, pero no su nombre, ni datos que lleven a la posible identificación de estos conforme al artículo 16 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su artículo 17, nuestro estudio corresponde a una investigación sin riesgo. De acuerdo con el tratado de Helsinki se realizó una carta de consentimiento para la toma de muestras necesarias para el estudio, donde se explican los riesgos existentes de las mismas. Igualmente se realizó un consentimiento informado para la toma de fotografías clínicas. Se resolvieron dudas y se explicó a detalle cual sería el uso de los datos obtenidos.

## 14. PACIENTE

Masculino producto de la segunda gesta entre padre de 25 años y madre de 21 años al momento de la concepción, originarios respectivamente de la Ciudad de México y del Estado de México, referidos no consanguíneos, aparentemente sanos. Antecedente de primera gesta tres años previos, obteniendo masculino referido como presentando múltiples malformaciones (se menciona por parte de madre específicamente la hernia diafragmática como uno de los defectos) y finado a los 25 días de vida extrauterina. Hermano menor de años aparentemente sano. Se obtuvo paciente a término mediante cesárea debido a falta de trabajo de parto. Presento bajo peso (1800g) y talla baja al nacer (43cm) para su edad gestacional, A.P.G.A.R 6/8. Es internado al nacer y mantenido en incubadora durante 1 mes posterior a su nacimiento, periodo durante el cual se administró oxígeno suplementario mediante casco cefálico durante 8 días, presento pérdida ponderal de 300g a los 15 de internamiento y fue tratado por presentar ictericia. Al año y medio de edad se solicitó acudir al Hospital Centro Médico La Raza para revisión y realización de cariotipo en sangre periférica. Al no contar con el material disponible es referido al Hospital General De México Eduardo Liceaga, donde acude al servicio de genética médica para valoración a la edad de 1 año 7 meses.

A la exploración física se observó braquicefalia, alopecia parcial, cejas y pestañas escasas, pabellones auriculares displásicos de implantación limítrofe, rotados a posterior, cara triangular, frente prominente, hipoplasia medio facial, proptosis ocular, fisuras palpebrales cortas, telecanto, nariz corta, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo y liso, microstomías, comisuras labiales oblicuas y descendentes, paladar ancho, dientes pequeños, micrognatia y cuello corto. Tórax ancho, corto, pectus carinatum, teletelia, extremidades superiores con limitada extensión de la articulación del codo y cubitus valgus, braquidactilia y dedos en punta en ambas manos, extremidades inferiores ligeramente asimétricas, piernas hipotróficas, braquisindactilia cutánea del segundo y quinto dedo en ambos pies, pie derecho equino varo.



Desarrollo psicomotor: madre refirió sostén cefálico a los 9 meses, marcha sin ayuda a los 2 años 9 meses, pronunciación de monosílabos a los 18 meses, pronunciación de frases a los 3 años, control de esfínteres a los 3 años, erupción dental antes del año. Lo describe como antisocial, progreso escolar regular.

Edad ósea radiológicamente de 2 meses, biometría hemática con datos de anemia, trombocitosis, neutropenia y monocitosis. Las valoraciones cardíacas y endocrinológicas fueron normales.

Se tomo muestra de sangre periférica y se realizó cariotipo en linfocitos obteniendo 92,XXYY[45]/46,XY[5] por lo que se confiere el diagnóstico de mixoploidía Tetraploide/diploide.

Se extrajo DNA para realización análisis de microsatélites, el cual descarto quimerismo y confirmo el mosaicismo.

A los 6 meses se repitió nuevamente el cariotipo en linfocitos obteniendo 92,XXYY[76]/46,XY[24] y en fibroblastos obtenidos mediante una biopsia de piel 92,XXYY[22]/46,XY[78].

Es referido de forma periódica para toma de exudados faríngeos y tomas de sangre durante su seguimiento en el servicio de genética el cual fue aproximadamente mensual durante 10 años, hasta 2014. Refiere madre internamiento a los 6 años durante 8 días por neumonía.

Somatometría en 2014 (10 años): Talla: 103 cm (<p3), Peso 17 Kg (<p3), Perímetro cefálico: 49 cm (p3) IMC: 16

Radiografía de pelvis y extremidades inferiores en mayo 2014 donde se observa hipoplasia de cabeza femoral bilateral.

Realización de tomografía computada de cráneo en junio 2014 la cual reporto la presencia de quiste aracnoideo temporal izquierdo, cambios discretos de atrofia cortical, presencia de sinusitis etmoido-maxilar y esfenoidal.

Junio 2017: Paciente acude a consulta de seguimiento a los 13 años, refiriendo dolores articulares en manos y pies, así como dificultad para la extensión de los miembros. Se aprecia alteración de la marcha probablemente relacionada con alteración en la cadera. Se solicita interconsulta a neuropediatría, rehabilitación y ortopedia.

Somatometría en 2014: Talla: 120 cm (<p3), Peso 26 Kg (<p3), IMC: 18.1

Refiere madre de paciente inadecuado seguimiento debido a circunstancias personales.

Retoma paciente seguimiento en julio 2022.

Paciente de 18 años, referido con adecuado progreso escolar, bachillerato completo. A la exploración física se encuentra microcefalia, perfil facial plano, adecuada implantación de cabello, escaso en cantidad, presencia de canas esparcidas, ojos simétricos, almendrados cejas gruesas y poco pobladas, reflejo pupilar presente, implantación baja de pabellones auriculares, microtia grado II de Marx, puente nasal fino, punta bullosa base ancha, filtrum corto, labios gruesos, escaso vello facial, cavidad oral con adecuada coloración e hidratación, paladar alto, dentición con aparente buen estado. Cuello cilíndrico, corto, acantosis nigricans en región posterior, sin masas o adenopatías visibles o palpables. Tórax normolíneo, presencia de ginecomastia bilateral, ruidos cardiacos rítmicos de adecuada intensidad y frecuencia, murmullo vesicular presente, ronquido respiratorio, estertores y sibilancias ausentes. Abdomen globoso a expensas de tejido adiposo, blando depresible, no doloroso a la palpación profunda, sin datos de irritación peritoneal ni visceromegalias. Región inguino-crural sin alteraciones aparentes. Genitales fenotípicamente masculinos, se palpan testículos en bolsas escrotales. Columna vertebral integra, con aparente escoliosis lumbar. Extremidades integras eutróficas, acantosis nigricans a nivel axilar, escaso vello axilar. Micromelia, manos pequeñas, pliegues palmares aberrantes, dedos en punta, cubitus valgus, limitación a la extensión y supinación de miembros torácicos. Acortamiento de miembro pélvico derecho en relación con el miembro pélvico izquierdo, pies cortos, sindactilia de 4to y 5to dedo de ambos pies, aparente pie plano bilateral. Adecuada fuerza y sensibilidad +++++/+++++. Sin datos de deterioro neurológico aparente. Piel: Presencia de múltiples manchas hipocrómicas e hiperocrómicas diseminadas en todo el cuerpo de múltiples formas y tamaños. Presencia de estrías blancas en región escapular, axilar y abdominal.

Somatometría: Talla: 127 cm (<p3), Peso 43 Kg (<p3), Perímetro cefálico: 50 cm IMC:

26.7

Se explica la necesidad de realizar nuevamente cariotipo en sangre periférica bandas GTG lo cual refieren entender y aceptar, así mismo se resuelven dudas y preguntas. Se realiza toma de muestra.

Como parte de su seguimiento se decide un abordaje completo por lo que se solicita interconsulta a los servicios de nutrición para el manejo de sobrepeso, audiología, endocrinología y ortopedia. Se solicita igualmente radiografía de cráneo y miembros pélvicos, así como perfil hormonal, biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina.

Noviembre 2022: Acude paciente en compañía de su padre para seguimiento. Sin cambios visibles a la exploración física. Refiere haber concluido terapias en rehabilitación por lo que se encuentra en espera de cita subsecuente en ortopedia con el fin de valorar mejoría de sintomatología. Pendiente consultas subsecuentes en los servicios de cirugía de cabeza y cuello (en febrero 2023) por presencia de masa en región submaxilar derecha (probablemente de origen linfático), estomatología, cardiología, psicología y audiología.

Se revisan estudios de laboratorios del 12/09/2022 los cuales reportan alteraciones en serie roja (leucocitos con características megaloblásticas, neutrófilos hipersegmentados ++, linfocitos activados+, anisocitosis++, macrocitosis++, basofilia difusa+, esferocitos+, dacriocitos+, acantocitos+, poiquilocitos+, plaquetas grandes+), bilirrubina total elevada (2.73 mg/dL) a expensas de bilirrubina indirecta (2.27 mg/dL), retículos elevados 2.45%. Resto sin alteraciones.

Resultado de estudio de cariotipo en sangre periférica: mos 92,XXYY[17]/46,XY[13]

En radiografías previamente solicitadas se observa: asimetría de senos frontales en radiografía de cráneo, aumento de la silueta cardiaca en radiografía de tórax, escoliosis lumbar y acuñaamiento de T10, displasia de cadera bilateral, más severa del lado izquierdo, hipoplasia de cabeza femoral bilateral, adelgazamiento de la cortical de los huesos tubulares.

Ciudad de México

Estado de México

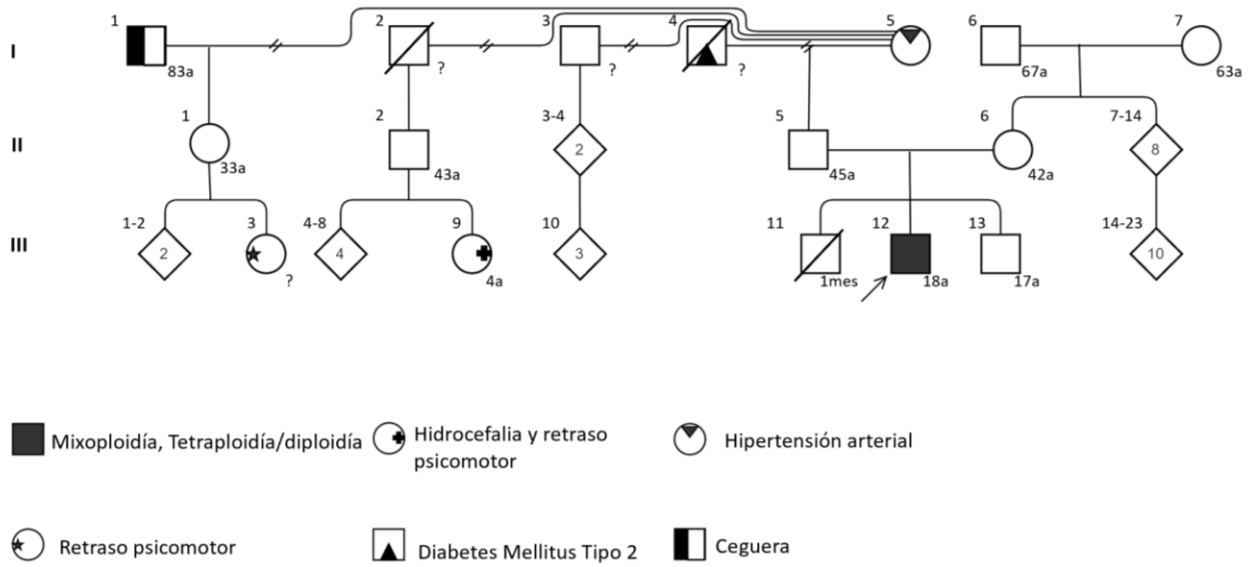


Figura 2- Árbol genealógico

## **15. FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS**

PACIENTE A LOS 3 AÑOS



A)



B)



C)



D)



E)



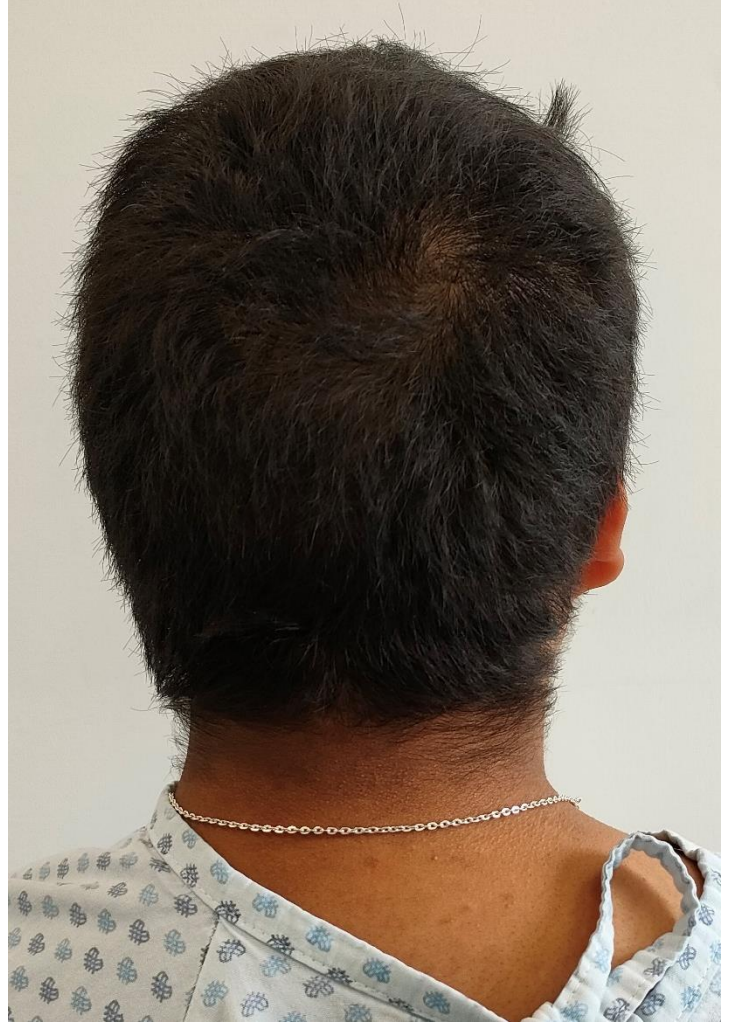
F)



## PACIENTE A LOS 18 AÑOS



1)



2)

Fotografías 1 y 2. Se observa cara redonda, adecuada implantación de cabello, frente amplia, cejas escasas y gruesas, puente nasal ancho, ojos simétricos almendrados, pestañas escasas.





2)

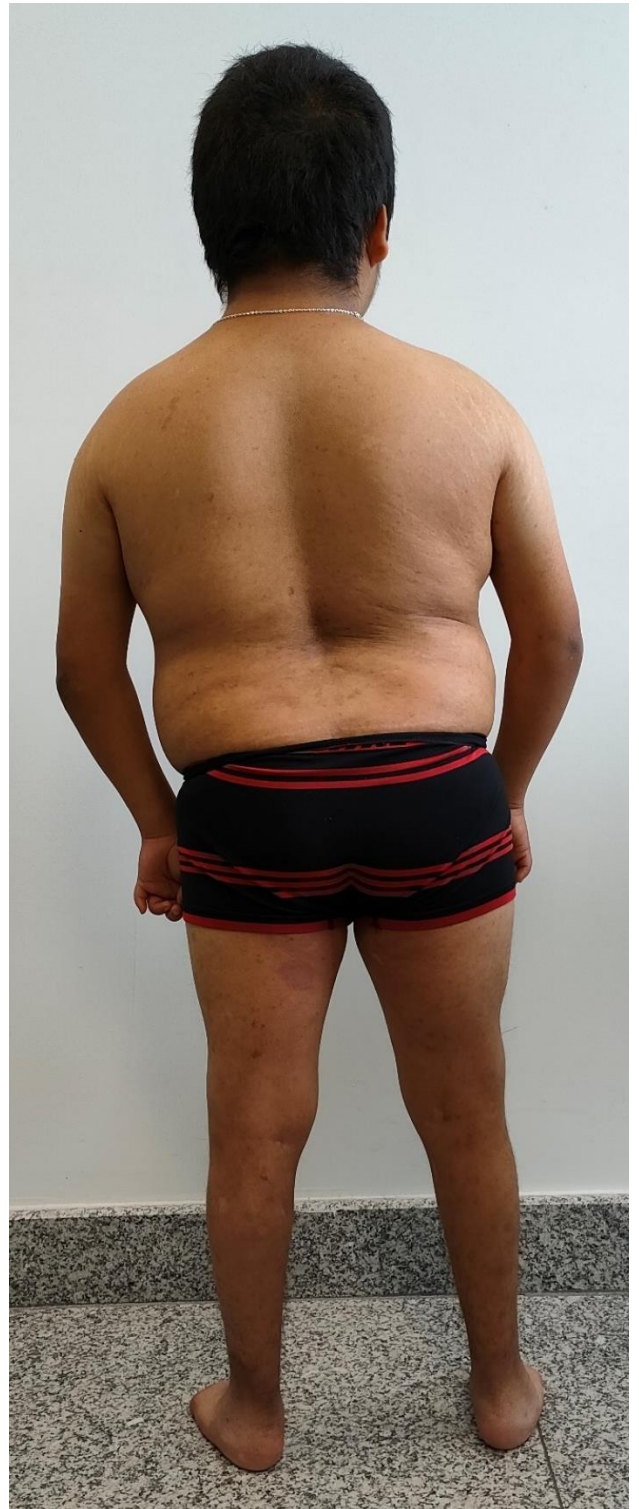


3)

Fotografías 3 y 4. Se observa el cabello escaso con zonas de alopecia difusa, el perfil facial plano, la microtia bilateral, la retro/micrognatia, vello facial escaso, el cuello corto y múltiples manchas hipocrómicas.



5)



6)

Fotografías 5 y 6. Se observa talla baja, tórax ancho, ginecomastia, aumento del perímetro abdominal, micromelia en miembros superiores, cubitus valgus, acortamiento de miembros inferiores.



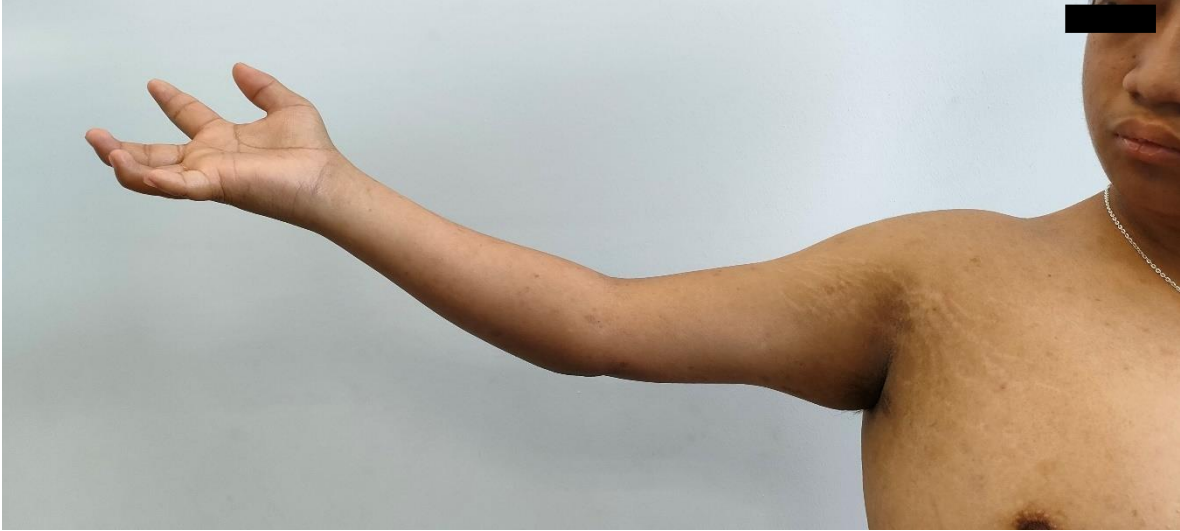


7)



8)

Fotografías 7 y 8. Perfiles derechos e izquierdos.



9)



10)

Fotografías 9 y 10. Extremidades torácicas con micromelia, limitación a la extensión del codo, estrías blancas en axilas. Pliegues aberrantes en palmas.



11)



12)

Fotografías 11 y 12. Acantosis nigricans, estrías blancas y múltiples manchas hiper e hipocrómicas en axilas.





13)



14)

Fotografías 13 y 14. Manos pequeñas, dedos en punta



15)



16)



17)



18)



19)

Fotografías 15, 16, 17, 18 y 19. Pies cortos, sindactilia de 4to y 5to dedo de ambos pies, aparente pie plano bilateral



20)

Fotografía 20. Poliosis, cabello fino escaso y seco



**16. ESTUDIOS RADIOLÓGICOS DEL 08/17/2022**



1)

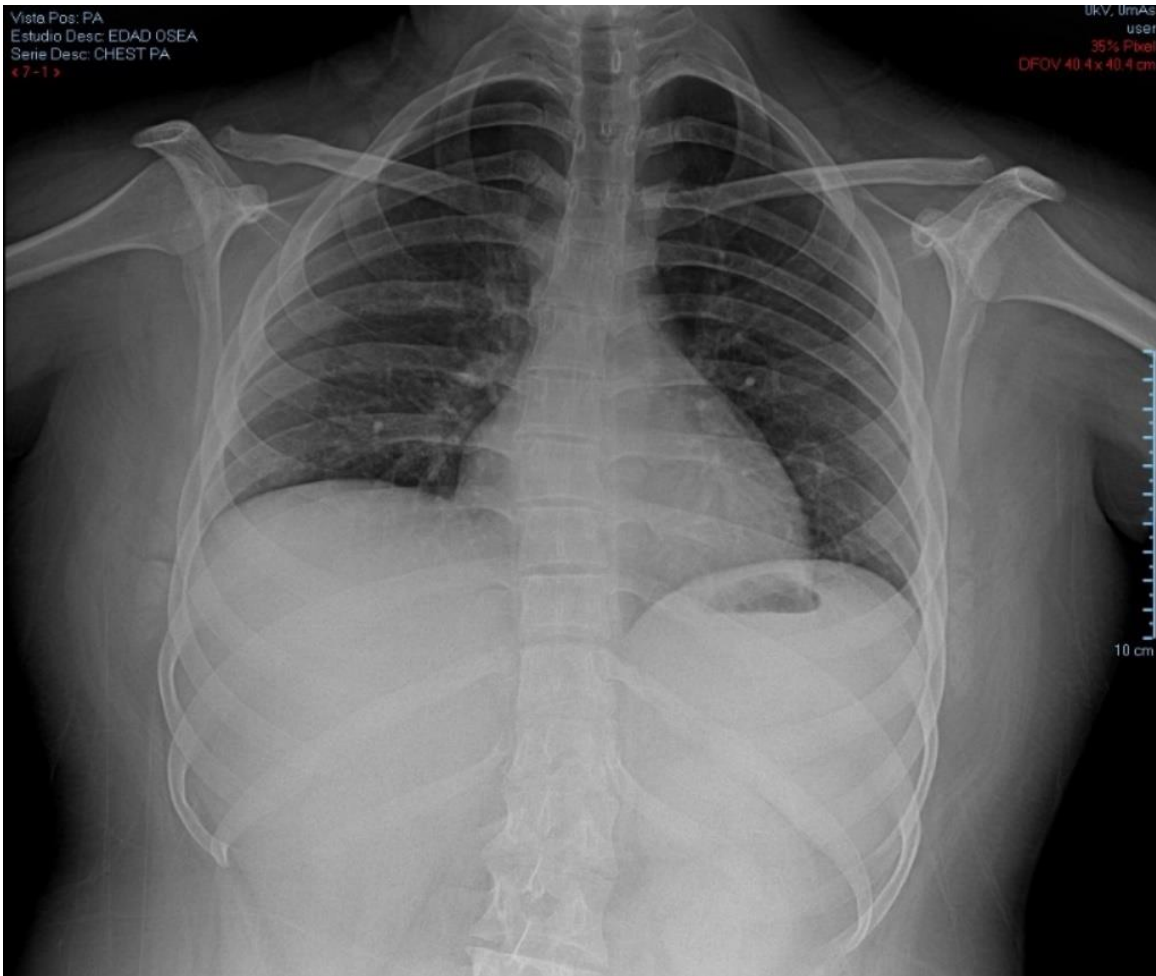


2)



3)

Radiografías 1,2 y 3. Rx de cráneo AP, Latera y proyección de Waters: Huesos sin trazo de fractura ni perdida de congruencia articular. Columna cervical con presencia de lordosis fisiológica, sin datos de artrosis. Se observa hipoplasia del seno frontal derecho.



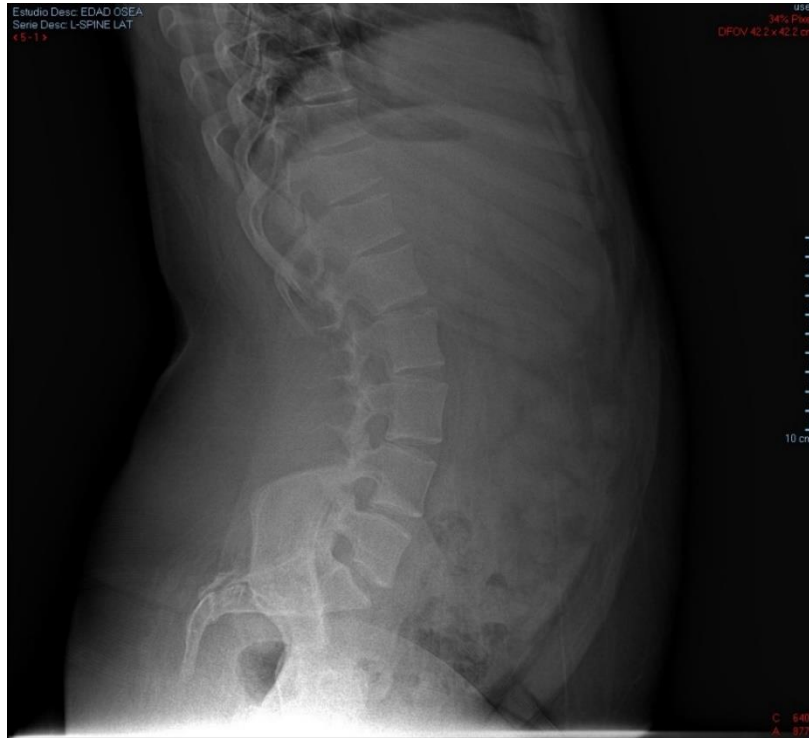
4)

Radiografía 4. Telerradiografía de tórax PA: se observan arcos costales sin alteraciones, tráquea central, silueta cardiaca en adecuada situación. y presencia de burbuja gástrica subdiafragmática derecho



5)

Radiografía 5. Rx AP de columna lumbar. Se observa escoliosis hacia la izquierda, con lumbarización de S1.



6)



7)

Radiografía 6. Rx lateral de columna lumbar, se observa lordosis fisiológica.

Radiografía 7. Rx AP de Pelvis: Se observa basculación pélvica, Osteonecrosis de cabeza femoral Ficat IV Bilateral, Crowe tipo 1 en cadera derecha y Crowe tipo 2 cadera izquierda

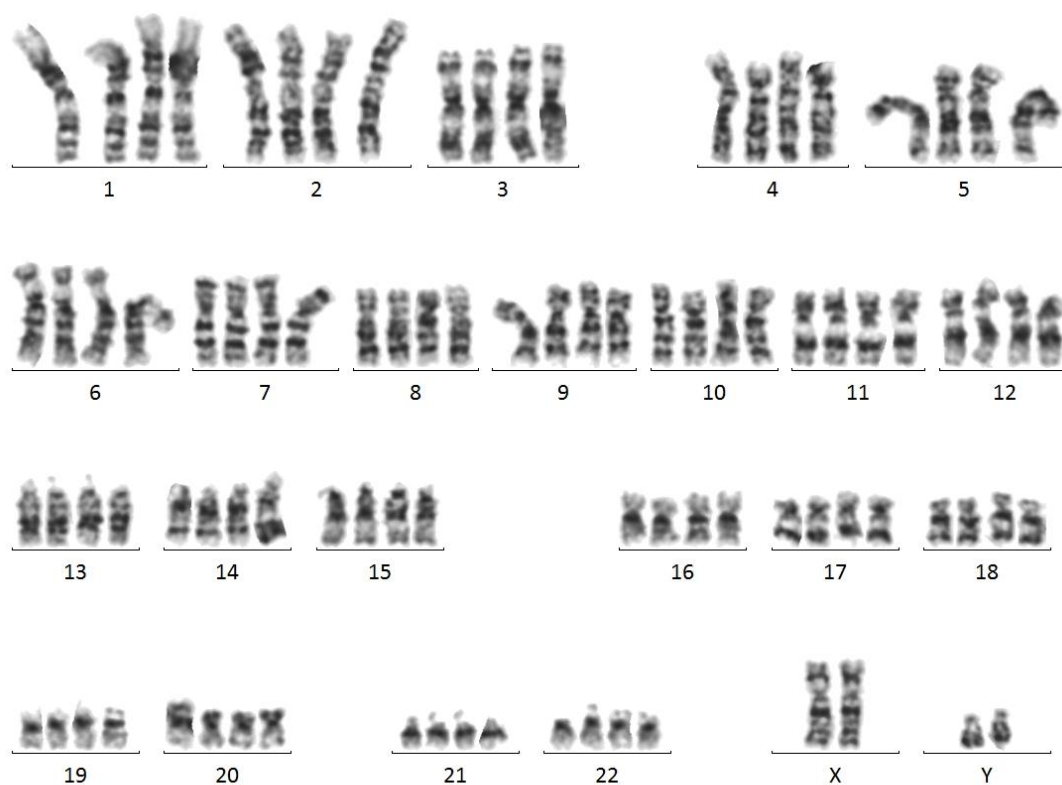


8)

Radiografía 8. Rx AP de mano y muñeca izquierda: con cubito minus y desviación cubital de la muñeca. Hipoplasia en desarrollo de falanges, ausencia de falange media en segundo, tercero y cuarto dedo de mano.

## 17. RESULTADOS

Se reporta en cariotipo en linfocitos de sangre periférica Bandas GTG complemento cromosómico en mosaico con dos líneas celulares 92,XXYY[17]/46,XY[13], lo que corresponde a una proporción de tetraploidía de 56%, menor a las previamente reportadas en nuestro paciente.



Se obtuvieron un total de 29 artículos mediante la búsqueda dirigida en las bases de datos y buscadores Pubmed, Web of Science, Google Scholar, Research Rabbit y se usaron los términos mixoploidía, diploidía tetraploidía, caso clínico, humano, mosaicismo pigmentario, displasia pigmentaria, tanto individualmente como en diferentes

combinaciones. Se descartaron 10 por no cumplir con los criterios de inclusión, obteniendo 19 artículos en total (7–10,12–14,24–34).

La proporción por género fue de 9 hombre y 13 mujeres, con un rango de edad de 0 a 33 años, obteniendo una media de 7.99 años.

REPORTES DE CASO Y SERIES DE CASOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Kohn et al., 1967	Kelly and Bary, 1974	Reddy et al., 1977	Veenema et al., 1982	Quiroz et al., 1985	Wittwer and Wittwer, 1985	Aughton et al., 1988	Wilson et al., 1988	Wullich et al., 1991	Vormittag W et al., 1992	Edwards et al., 1994, primer paciente
<i>Genero</i>	M	F	M	M	M	M	F	F	M	F	F
<i>Ultima edad reportada (en años)</i>	Finado los 0.6904	2	10.5833	0, Finado al nacer	2	6	Finado a los 0.0055	0.25	Finado a los 0.0575	33	21
<i>Microcefalia</i>	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+
<i>Nariz corta y ancha</i>	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+
<i>Micrognatia</i>	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+
<i>Cuello corto</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-
<i>Cuello ancho</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
<i>Paladar alto</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
<i>Deformidad del pectus</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
<i>Cubitus valgus</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
<i>Hipermovilidad articular</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sindactilia</i>	SP	SP	-	SP	-	-	SM	-	-	-	SP
<i>Escoliosis</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
<i>Poliosis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mosaicismo pigmentario</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>Discapacidad intelectual</i>	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+
<b>PORCENTAJE DE CÉLULAS TETRAPLOIDES</b>											
<i>Linfocitos de sangre periférica</i>	69.0%	6.0%	21.4%		68.0%	11.0%	0.0%	7.2%	21.5%	0.0%	
<i>Linfocitos de sangre de cordón umbilical</i>				16.0%							
<i>Amniocitos</i>											
<i>Fibroblastos de Piel</i>		9.0%					0.0%	29.0%	43.8%	22.0%	62.0%
<i>Fibroblastos de Mucosa oral</i>											
<i>Fibroblastos de Pulmón</i>	0.0%										
<i>Medula ósea</i>	0.7%	2.0%					95.0%				
<i>Riñón</i>							1.0%				

- NA: No aplica; SP: Sindactilia en Pies; SM: Sindactilia en Manos

Tabla 1.a Características fenotípicas analizadas y porcentaje de tetraploidía por tejido analizado.

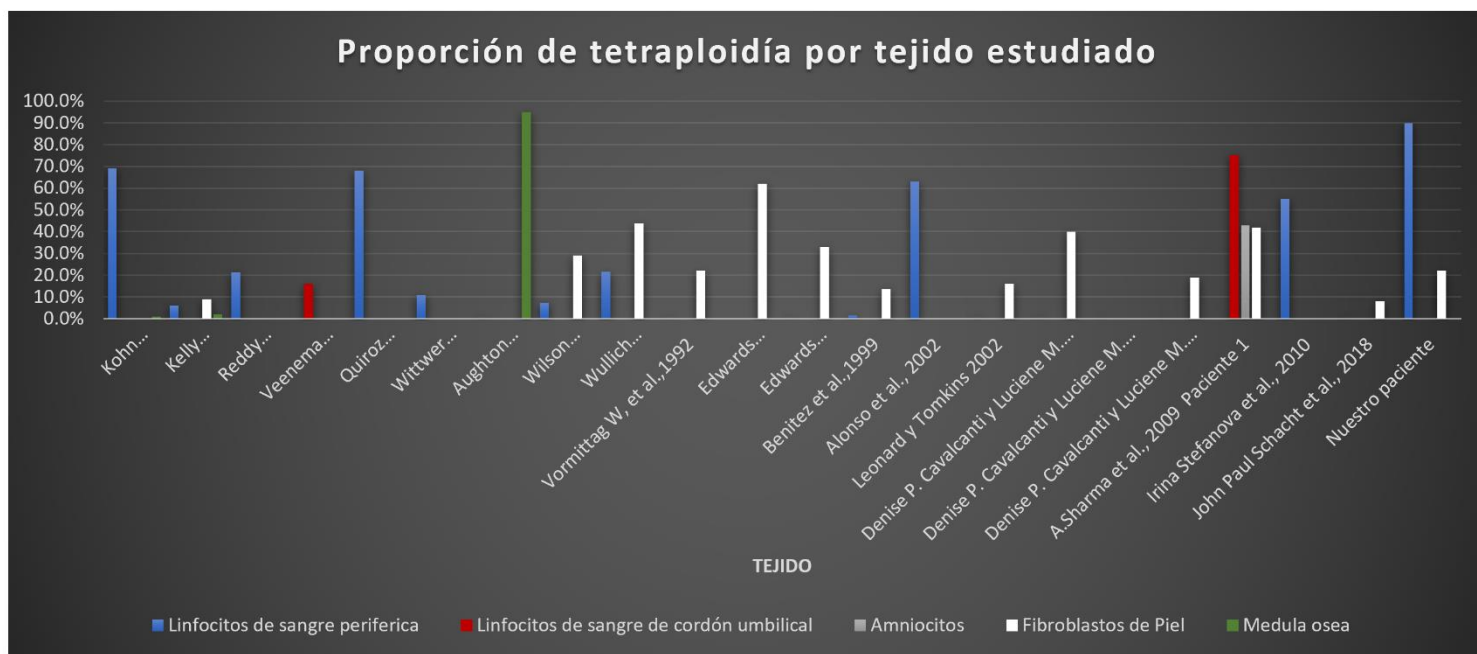


REPORTES DE CASO Y SERIES DE CASOS

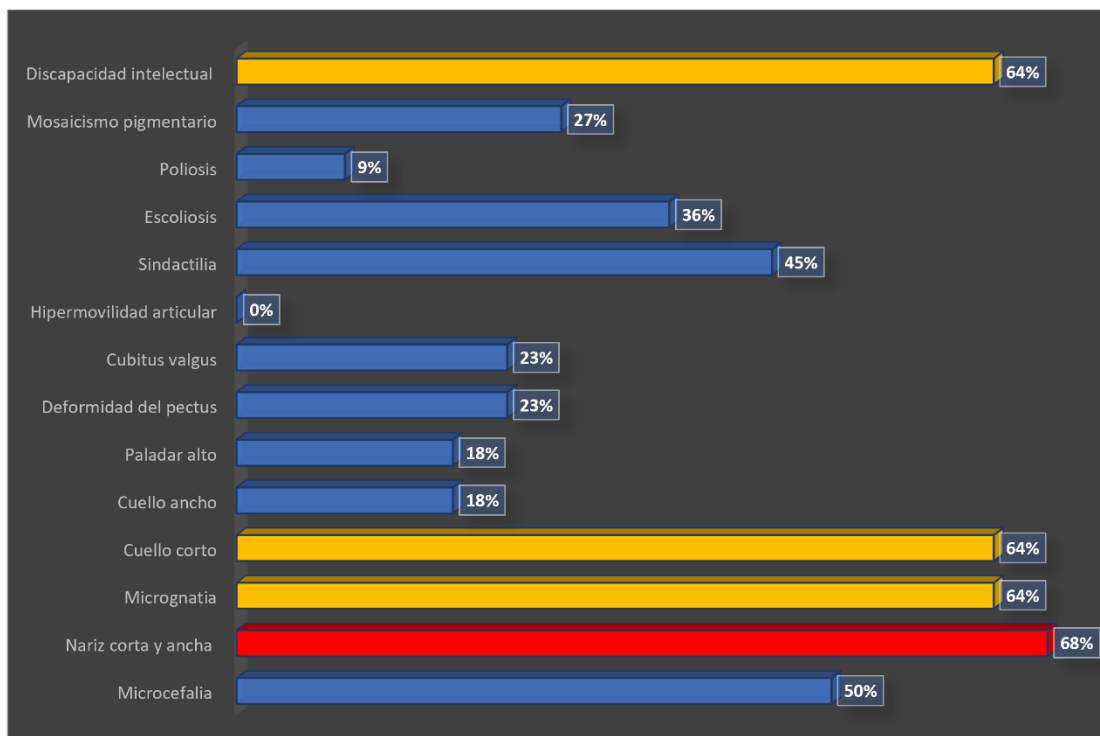
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Edwards et al., 1994, Segundo paciente	Benitez et al., 1999	Alonso et al., 2002	Leonard y Tomkins, 2002	Denise P. Cavalcanti y Luciene M. Zanchetta, 2004 Paciente 1	Denise P. Cavalcanti y Luciene M. Zanchetta, 2004 Paciente 2	Denise P. Cavalcanti y Luciene M. Zanchetta, 2004 Paciente 3	A. Sharma et al., 2009 Paciente 1	Irina Stefanova et al., 2010	John Paul Schacht et al., 2018	Nuestro paciente	22 PACIENTES EN TOTAL
Genero	F	F	F	F	M	F	F	F	F	M	M	9H/13M
Ultima edad reportada (en años)	11	18	5.25	17	14	3	2	0.0002	1.1667	11	18	
Microcefalia	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	50%
Nariz corta y ancha	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	68%
Micrognatia	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	64%
Cuello corto	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	64%
Cuello ancho	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	18%
Paladar alto	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	18%
Deformidad del pectus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	23%
Cubitus valgus	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	23%
Hipermovilidad articular	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0%
Sindactilia	-	-	SM	-	SM	-	-	-	SP	SM	SM	45%
Escalosis	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	36%
Poliosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	9%
Mosaicismo pigmentario	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	27%
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	64%
<b>PORCENTAJE DE CÉLULAS TETRAPLOIDES</b>												
Linfocitos de sangre periférica	0.0%	1.5%	63.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%		55.0%	0.0%	90% de recién nacido, 76% a los 6 meses, 56% a los 18 años	
Linfocitos de sangre de cordón umbilical								75.0%				
Amnióticos								43.0%				
Fibroblastos de Piel	33.0%	13.5%		16.0%	40.0%		19.0%	42.0%	0.0%	8.0%	22 % a los 6 meses	
Fibroblastos de Mucosa oral												
Fibroblastos de Pulmón									0.0%			
Medula ósea												
Riñón												

- NA: No aplica; SP: Sindactilia en Pies; SM: Sindactilia en Manos

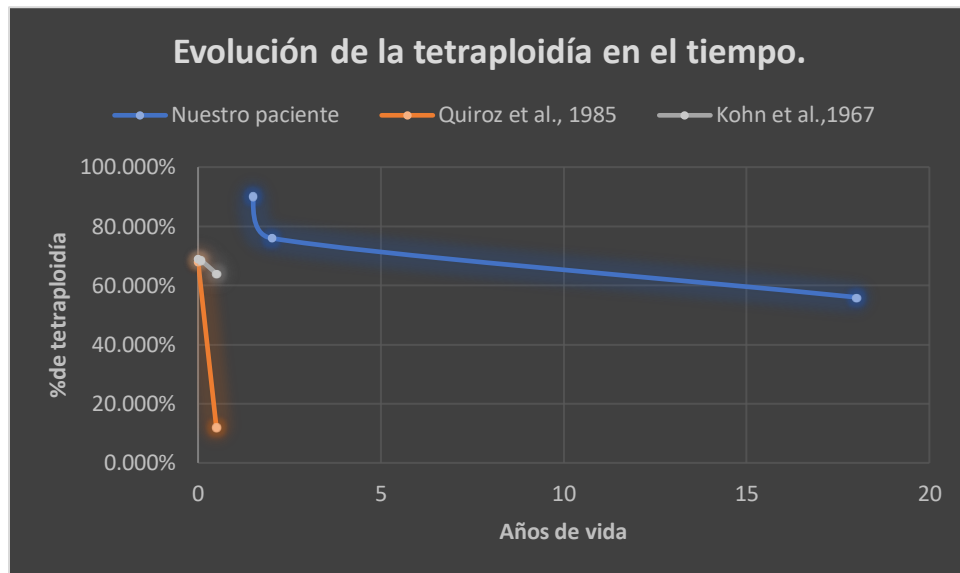
Tabla 1.b Características fenotípicas analizadas y porcentaje de tetraploidía por tejido analizado.



Gráfica 1. Proporción de tetraploidía por tejido estudiado.



Gráfica 2. Frecuencia de las cracterisicas fenotipicas.



Gráfica 3. Evolución de la tetraploidia en el tiempo.

Se reportó únicamente en dos casos revisados la toma de cariotipo en varias ocasiones a lo largo del seguimiento. Nuestro caso es el que reporta el intervalo más grande.

## 18. DISCUSIÓN:

Nuestro paciente es uno de los casos de MXI tetraploide/diploide con la sobrevida y seguimiento más largo reportado en la literatura. Es el segundo caso de mixoploidía reportada en un paciente mexicano, siendo el de Quiroz et al., 1985 (26) el primero, aunque es el primero con cariotipo en múltiples tejidos. La edad de los pacientes reportados se extiende desde 0 años (finado al nacer) hasta los 33 años (ultima edad reportada) teniendo una media de 7.99 años.

En los casos donde se reportaron fallecimiento del paciente, las causas fueron: sepsis por estafilococo(28), prematuridad (parto inducido)(25) , muerte súbita (7), distrés respiratorio y bradicardia(8) . Todas las muertes reportadas sucedieron a edades tempranas durante las primeras semanas de vida y todos los recién nacidos presentaban alteraciones morfológicas severas, presentando diversas proporciones de triploidía en los tejidos analizados.

Analizando los datos obtenidos no parece haber una relación directa entre la sobrevida y la proporción de tetraploidía, aún que una limitante importante para poder establecer o descartar una asociación de manera objetiva es el hecho de que no se estudiaron los mismos tejidos en todos los casos analizados.

En cuanto a las variables que decidimos estudiar para confirmar o descartar su asociación con la tetraploidía hemos identificado, como lo habíamos supuesto, una gran heterogeneidad en cuanto a las manifestaciones fenotípicas. Las variables no mencionadas en la exploración física de los casos se consideraron como ausentes. Las características más frecuentes encontradas en los casos reportados fueron: la nariz corta y ancha (68%), la micrognatia (64%), el cuello corto (64%), la discapacidad intelectual (64%). La microcefalia y la sindactilia se encontraron en un grado menor, en respectivamente 50% y 45% de todos los pacientes. Todas las anteriores se encontraron en nuestro paciente, salvo la discapacidad intelectual, la cual podría estar relacionada con la proporción de células normales y tetraploides a nivel de sistema nervioso central.

En cuanto al mosaicismo pigmentario, fue confirmado en 6 (27%) pacientes mediante cariotipo en fibroblastos de regiones con lesiones hipopigmentadas o hiperpigmentadas de los pacientes. Esos pacientes se encuentran en una edad entre 2 y 33 años, lo que hace

suponer una asociación con la edad y la presentación de las lesiones dermatológicas ya que están presentes en 50% de los pacientes en los que se encontró la tetraploide/diploide en fibroblastos.

En cuanto a la poliosis, solo se encontró en nuestro paciente y en el caso descrito por John Paul Schacht et al., 2018.

Otras características fenotípicas no incluidas en nuestro estudio, pero reportadas en diversos reportes fueron la implantación baja de pabellones auriculares, la presencia de pliegue palmar único o pliegues aberrantes, manos y pies pequeños, el cabello fino y delgado, la asimetría corporal, alteraciones esqueléticas múltiples, obesidad central a partir de los 6 años, hipoacusia progresiva y epilepsia.

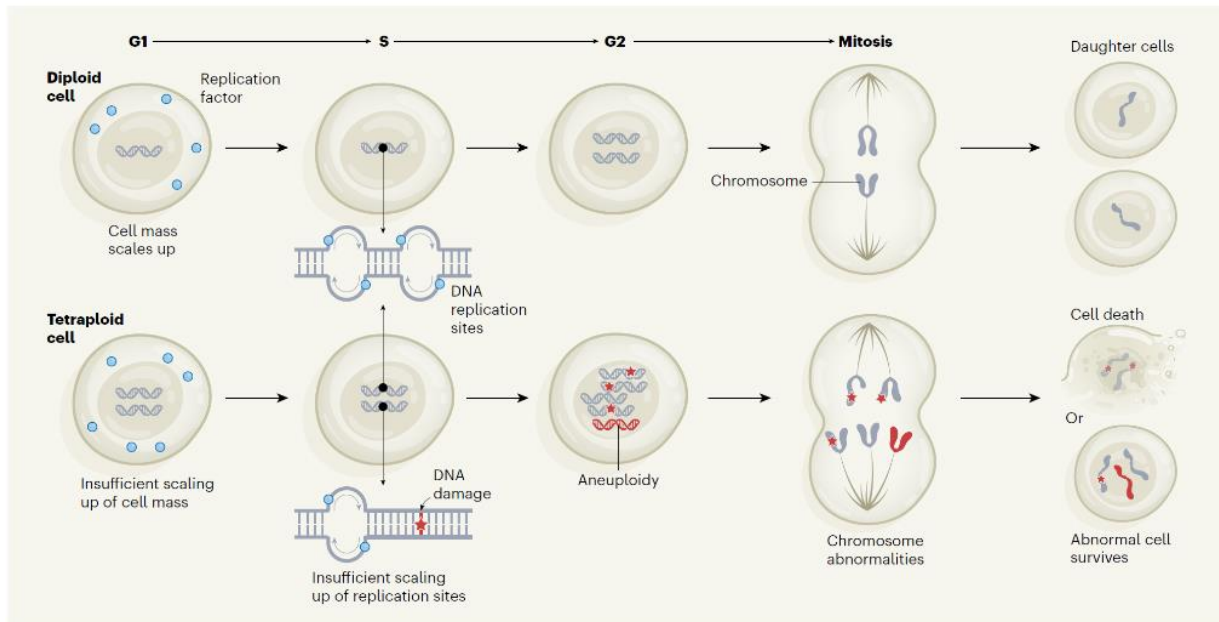
Al igual que en los casos donde se realizó de forma periódica un cariotipo, se observó una reducción de la proporción de tetraploidía en linfocitos, pasando de ser, a lo largo de los años, en nuestro paciente de 90% de recién nacido a 56% a los 18 años.

Una explicación a la reducción de la población tetraploides es la inestabilidad cromosómica que presenta esas células. Las células diploides aumentan su masa durante la fase G1 del ciclo celular, produciendo componentes como factores de replicación necesarios para la replicación del DNA. En el caso de las células tetraploides, al poseer el doble de material genético, no cuentan con el tiempo suficiente durante la fase G1 para la producción de esos elementos. En consecuencia, al entrar a la fase S del ciclo e iniciar la replicación, no son capaces de el número esperado de sitios de replicación del DNA causando un fenómeno denominado estrés replicativo.

El estrés replicativo se caracteriza por daños en el DNA dependientes de replicación.

Durante la fase G2 del ciclo celular, a causa de dicho daño, las células tetraploides presentan signos de inestabilidad cromosómica como lo son las aneuploidías. El desenlace puede ser la muerte celular o células con aneuploidías en caso de sobrevivir, lo cual puede predisponer a la aparición de neoplasias (35).

El caso reportado por Leonard et al, 2002 (10) estudiada por presentar hipomelanosis de Ito, la cual es la manifestación de un mosaicismo cutáneo pudiendo ser tanto a nivel cromosómico como molecular, se encontró en células de fibroblastos de la piel con lesiones hipocrómicas.



Teoria explicando la causa de la muerte de la células tetraploides.

(Yonatan Eliezer et al. (2022)) (35).

En nuestro caso y en el caso reportado por Sharma et al. 2009 (32), la pareja que conforma los padres del propositus contaba con el antecedente de abortos previos (en el reporte se menciona que el feto contaba con múltiples malformaciones). Desafortunadamente en ningún caso se realizó cariotipo en los abortos, lo cual hubiera podido ofrecer datos importantes para nuestro estudio. En el caso reportado por Sharma et al. 2009 (32) refieren haber realizado cariotipo en los padres y la hermana, referidos como previamente sanos, reportando 46,XY en el padre y 46,XX en la hermana, pero una mixoploidía en la madre encontrando una proporción de 20% de linfocitos tetraploides, no se especificó el número de células analizadas.

## 19. CONCLUSIONES

Este estudio aporta conocimientos valiosos sobre MXI tetraploide/diploide, una condición rara en adultos, al presentar un paciente con uno de los seguimientos más largos reportados, con detalles acerca de su evolución y de los diferentes tratamientos a los que fue sometido. Aporta datos importantes en cuanto a las manifestaciones fenotípicas que pueden presentar los pacientes con MXI, tetraploidía/ diploidía, pero al mismo tiempo confirma la gran heterogeneidad de estas, dificultando su diagnóstico o sospecha mediante la clínica y por lo tanto un mayor conocimiento del curso de la patología. Destaca la importancia de realizar un cariotipo, si posible en dos tejidos, en pacientes con múltiples malformaciones, sobre todo si presentan alteraciones cutáneas como la presencia de múltiples manchas hipocrómicas, hiperocrómicas o hipomelanosis de Ito, padres con antecedentes de abortos. En caso de confirmar una tetraploide/diploide es importante un seguimiento multidisciplinario el cual se debe de ajustar a las necesidades de los pacientes y la realización periódica de cariotipo en los tejidos donde se identificó una tetraploide/diploide para poder identificar cualquier rearrreglo secundario debido a la inestabilidad cromosómica que se ha reportado en esta entidad. También es importante la realización si posible de cariotipo en los padres de los pacientes con el fin de brindar un adecuado asesoramiento y obtener más información acerca de esta patología. Hay todavía mucho que estudiar e investigar en cuanto a las mixoploidías, en particular en la tetraploide/diploide en humanos y confiamos en que este estudio haya aportado información valiosa para el entendimiento de estas.

## 20. REFERENCIAS

1. Gug C, Raiu A, Navolan D, Drăgan I, Groza IM, Păpurică M, et al. Incidence and Spectrum of Chromosome Abnormalities in Miscarriage Samples: A Retrospective Study of 330 Cases. *Cytogenet Genome Res.* 2019 Sep 1;158(4):171–83.
2. Martínez de Santelices Cuervo A, Alberto Méndez Rosado L, Soriano Torres M, García Rodríguez M. Mosaicismo diploide/tetraploide en fibroblastos. Presentación de un caso. *Revista Cubana de Genética Comunitaria.* 2017;11:57–60.
3. Ozler S, Ersoy AO, Oztas E, Topcu V, Celen S, Danisman N. The unprecedented recurrent diploid/tetraploid mosaicism of trisomy-18 (mixoploidy;  $4n+18/2n+18$ ): Clinical report. *Am J Med Genet A.* 2015 Jul 1;167(7):1650–3.
4. Cavalcanti DP, Zanchetta LM. Interphase-FISH study in three patients with tetraploid/diploid mosaicism. *Eur J Med Genet.* 2005 Jan;48(1):41–50.
5. Gentric G, Desdouets C. Polyploidization in liver tissue. *American Journal of Pathology.* 2014 Feb;184(2):322–31.
6. Schacht JP, Farnworth E, Hogue J, Rohena L. Tetraploid-diploid mosaicism in a patient with pigmentary anomalies of hair and skin: a new dermatologic feature. *Clin Case Rep.* 2018 Jan;6(1):103–8.
7. Kohn G, Mayall BH, Miller ME, Mellman WJ. Tetraploid-Diploid Mosaicism in a Surviving Infant. *Pediat. Res. J.* 1967.
8. Aughton DJ, Saal HM, Delach A, Rahman ZU, Fisher D. Diploid/tetraploid mosaicism in a liveborn infant demonstrable only in the bone marrow: case report and literature review. *Farmington;* 1988 Nov.
9. Kelly TE, Rary JM. Mosaic tetraploidy in a two-year-old female. Vol. 6, *Clinical Genetics.* 1974.
10. Leonard NJ, Tomkins DJ. Diploid/tetraploid/t(1;6) mosaicism in a 17-year-old female with hypomelanosis of Ito, multiple congenital anomalies, and body asymmetry. *Am J Med Genet.* 2002 Sep 15;112(1):86–90.



11. 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 Jul;19(3):123–7.
12. Vormittag W, Ensinger C, Raff M. Cytogenetic and dermatoglyphic findings in a familial case of hypomelanosis of Ito (incontinentia pigmenti achromians). *Clin Genet*. 1992;309–14.
13. Wittwer BB, Wittwer HB. Letters to the Editors Dermatoglyphic features of a male with diploid/tetraploid mosaicism. *Clin Genet*. 1989;35:310–2.
14. Edwards MJ, Park JP, Wurster-Hill DH, Graham JM. Mixoploidy in humans: Two surviving cases of diploid-tetraploid mixoploidy and comparison with diploid-triploid mixoploidy. *Am J Med Genet*. 1994;52(3):324–30.
15. Caputo R, Gianluca Tadini. *Atlas of Genodermatoses*. Tylor and Francis. 2006.
16. Allanson JE, Cunniff C, Eugene Hoyme H, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: Standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009 Jan;149(1):6–28.
17. Carey JC, Cohen MM, Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: Standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am J Med Genet A*. 2009 Jan;149(1):77–92.
18. Gripp KW, Slavotinek AM, Hall JG, Allanson JE. *HANDBOOK OF PHYSICAL MEASUREMENTS*. Oxford University. 2013.
19. Jr SD, Sr Anterior SD. Primary Orbital Melanoma With Poliosis and a Palpable Mass [Internet]. Vol. 66, *Binocul Vis Strabismus Q*. 1980. Available from: <https://jamanetwork.com/>
20. Messent P. DSM-5. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2013 Oct;18(4):479–82.
21. Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall JG, Méhes K, Patton M, Stevenson RE. Elements of morphology: Standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet A*. 2009 Jan;149(1):61–76.
22. Kromann AB, Ousager LB, Ali IKM, Aydemir N, Bygum A. Pigmentary mosaicism: A review of original literature and recommendations for future handling. Vol. 13, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central Ltd.; 2018.

23. Melguizo JB, Ruiz Villaverde R, Martín Gómez A. CIRUGÍA DERMATOLÓGICA Corrección de sindactilias mediante z-plastias. Vol. 18, Piel. 2003.
24. Mohan Reddy C, Singh DN, Perry Crump E. Diploid/Tetraploid Mosaicism in the Offspring of a 46XXI47XXX Mosaic Mother. Vol. 69, JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION. 1977.
25. Veenema H, Tasseron' And EWK, Geraedts JPM. Mosaic tetraploidy in a male neonate. Vol. 22, Clinical Genetics. 1982.
26. Quiroz E, Orozco A, Salamanca F. Diploid-tetraploid mosaicism in a malformed boy. Ciudad de México; 1985 Sep.
27. Wilson GN, Vekemans MJ, Kaplan P. MCA/MR Syndrome in a Female Infant With Tetraploidy Mosaicism: Review of the Human Polyploid Phenotype. Vol. 30, American Journal of Medical Genetics. 1988.
28. Wullich' B, Hen W, Groterath E, Ermis' A, Fuchs' And S, Zankl' M. Mosaic tetraploidy in a liveborn infant with features of the DiGeorge anomaly. Vol. 40, Clinid Genetics. 1991.
29. Pimentel Benítez LH, Aracely D, Curz L, Olga L, Maza Q. Reporte de casos. Vol. 71, Rev CubanaPediatr. 1999.
30. Alonso L, Melaragno I, Bortolai A, Takeno S, Brunoni D. Tetraploid/diploid mosaicism: case report and review of the literature [Internet]. 2002. Available from: [www.elsevier.com/locate/angen](http://www.elsevier.com/locate/angen)
31. Cavalcanti DP, Zanchetta LM. Interphase-FISH study in three patients with tetraploid/diploid mosaicism. Eur J Med Genet. 2005 Jan;48(1):41–50.
32. Sharma A, Paliwal P, Dadhwal V, Sharma Y, Deka D. Rare finding of 2n/4n mixoploidy in mother and fetus with severe immune hydrops. Cytogenet Genome Res. 2009 Apr;124(1):90–3.
33. 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 Jul;19(3):123–7.
34. Schacht JP, Farnworth E, Hogue J, Rohena L. Tetraploid-diploid mosaicism in a patient with pigmentary anomalies of hair and skin: a new dermatologic feature. Clin Case Rep. 2018 Jan;6(1):103–8.

35. Yonatan Eliezer, Uri Ben-David. Genome doubling causes double trouble. *Nature* [Internet]. 2022 Apr 7;604:146. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008->