



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON
MOSAICO PIGMENTARIO ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

DR. SAMUEL GÓMEZ CARMONA

TUTOR:

DRA. CONSUELO SALAS LABADÍA

CO-TUTOR:

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ



Ciudad de México

2016



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.


MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON MOSAICO
PIGMENTARIO ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA



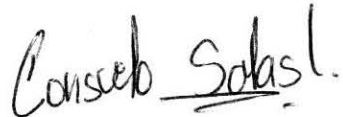
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA
CO-TUTOR DE TESIS



DRA. CONSUELO SALAS LABADÍA
TUTOR DE TESIS

El presente trabajo forma parte del proyecto Núm. 025/2013 titulado "Caracterización de alteraciones citogenéticas y moleculares en pacientes con mosaicismo pigmentario" aprobado por el Instituto Nacional de Pediatría (INP). La realización del mismo se llevó a cabo bajo la tutoría de la Dra. Consuelo Salas Labadía en el laboratorio de Genética y Cáncer, el cual es dirigido por la Dra. Patricia Pérez Vera, siendo parte del Departamento de de Genética Humana del INP a cargo de la Dra. Victoria del Castillo Ruiz y co-tutor de esta tesis.

DEDICATORIA

A la humanidad

Por los que en el pasado fundamentaron nuestros conocimientos empíricos y científicos.

Por los que en el presente se esfuerzan día a día para el progreso de nuestra especie.

Y por los que en el futuro ampliarán todo lo previamente conocido en pro del beneficio común.

AGRADECIMIENTOS

Que estos párrafos sirvan para reconocer a todas esas personas que de una forma directa o indirecta contribuyeron a la creación de este trabajo.

A esa entidad toda poderosa, a quien únicamente me refiero como Dios. En quien yo, con libertad propia; he decidido agradecer la oportunidad de existir en este mundo aunque sea de manera efímera. Por el simple gozo de conocer la vida y el único valor que considero verdaderamente importante, el conocimiento.

A mis padres, por haber apoyado todo mi desarrollo profesional y personal y con quienes siempre he contado y contare en nuestras vidas.

A mi esposa, quien con su apoyo incondicional me ha permitido recuperarme de mis tropiezos y flaquezas. Que este paso sirva para fundamentar el futuro que te prometí.

A la doctora Victoria del Castillo Ruiz, jefa del Departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría. Profesional de la Especialidad de Genética Médica, formadora de formadores y profesionales de esta especialidad. Su entereza siempre será ejemplo a seguir. Agradezco de la manera más efusiva cada momento, cada llamada de atención, cada felicitación, cada alegría que pasamos juntos y sobre todo; haberme permitido formar parte de la familia de médicos genetistas egresados del Instituto Nacional de Pediatría. Conocerla ha marcado en mí, como en todos los que me precedieron, un ejemplo de vida.

A la doctora Patricia Pérez Vera, jefa del Laboratorio de Genética y Cáncer del Instituto Nacional de Pediatría. En quien además de una excelente profesora, experta en las neoplasias hematológicas a nivel nacional e internacional, tengo el atrevimiento de considerar una amiga. Atesoraré cada momento que pasamos juntos y cada enseñanza, y espero, que la vida siempre cruce nuestros caminos.

A la doctora Consuelo Salas Labadia, citogenetista e investigadora adscrita al Laboratorio de Genética y Cáncer y tutora de esta tesis. Quien coordina la mayoría del trabajo citogenético y quien lleva el protocolo de investigación del cual deriva este trabajo. Agradezco la paciencia y la dedicación invertida a esta tesis y a mi persona.

A todos los médicos adscritos del Departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría, quienes con su seguimiento contribuyeron a la descripción clínica de los pacientes y evidentemente su dedicación en la atención y la docencia son ejemplo de calidad, profesionalismo, tenacidad, genialidad, empatía, calidez humana y asertividad con su proceder diario.

A cada miembro de los diversos laboratorios del Departamento de Genética Humana. Cada investigador, cada citogenetista, cada biólogo molecular, cada técnico, cada rotante, cada estudiante de maestría, estuvieron en la mejor disposición de compartir su experiencia y conocimiento.

A todos los compañeros de grado y residentes de Genética Médica con los que compartí, alegrías, miedos, ansiedades fóbicas, entre otras. Siempre los consideraré maestros cercanos que, sin importar el año de especialidad, compartieron sus conocimientos para enriquecer el mío.

Y por último, a todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, quienes sin saberlo, son el principal motivo de la formación de cada especialista en Genética Médica del Instituto. Que su padecimiento pueda ser mejor entendido con este desglose de manifestaciones clínicas y citogenéticas en pro del conocimiento científico.

ÍNDICE

Lista de figuras, tablas y abreviaturas	7
1. Resumen	9
2. Introducción	10
2.1. Mosaico	
2.1.1. Mosaico epigenético	
2.1.2. Mosaico génico	
2.1.3. Mosaico cromosómico	
2.2. Mecanismo del mosaico cromosómico	
2.3. Frecuencia del mosaico cromosómico	
2.4. Mosaicismo	
2.5. Trastornos pigmentarios	
2.5.1. Mosaicismo cutáneo	
2.5.1.1. Mosaicismo pigmentario	
2.5.1.1.1. Presentación clínica del mosaicismo pigmentario	
2.5.1.1.2. Manifestaciones extracutáneas del mosaicismo pigmentario	
2.5.1.1.3. Diagnóstico clínico del mosaicismo pigmentario	
2.6. Mosaico cromosómico y mosaicismo pigmentario	
3. Justificación	24
4. Planteamiento del problema	25
5. Objetivos	25
5.1. Objetivo general	
5.2. Objetivos particulares	
6. Hipótesis	26
6.1. Hipótesis alternativa	
6.2. Hipótesis nula	
7. Material y Método	26
7.1. Tipo de estudio	
7.2. Población de estudio	
7.2.1. Población objetivo	
7.2.2. Población elegible	
7.2.3. Criterios de inclusión	
7.2.4. Criterios de exclusión	
7.2.5. Criterios de eliminación	
7.3. Procedimiento	
7.4. Análisis estadístico	
7.5. Consideraciones éticas	
8. Resultados	29
9. Discusión	46
10. Conclusiones	50
11. Bibliografía	52
12. Cronograma de actividades	55
13. Anexos	56

LISTA DE FIGURAS, TABLAS Y ABREVIATURAS

Figura 1. CLASIFICACIÓN DEL MOSAICO POR EL TIPO CELULAR INVOLUCRADO.	10
Figura 2. GENERACIÓN Y EVOLUCIÓN DEL MOSAICO DURANTE EL DESARROLLO EMBRIONARIO.	11
Tabla 1. PORCENTAJE DE DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS EN DIFERENTES ESTUDIOS.	12
Figura 3. SEGREGACIÓN A PARTIR DE UNA UNIÓN MEROTÉLICA.	14
Figura 4. LA MELANINA DESDE EL MELANOCITO HACIA EL QUERATINOCITO.	17
Figura 5. SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE LOS QUERATINOCITOS A LOS MELANOCITOS.	17
Figura 6. LÍNEAS DE BLASCHKO.	19
Figura 7. GASTRULACIÓN.	20
Figura 8. ARQUETIPOS FRECUENTES DE MOSAICISMO PIGMENTARIO.	21
Tabla 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR RUIZ-MALDONADO ET AL., EN 1992.	23
Figura 9. FLUJO DE TRABAJO.	28
Figura 10. LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA DE LOS PACIENTES CON MP.	29
Figura 11. PACIENTES CON MP CON O SIN MC.	30
Tabla 3. DESCRIPCIÓN CITOGÉNÉTICA DE PACIENTES CON MP y MC.	31
Tabla 4. ANTECEDENTES PRENATALES.	32
Figura 12. ANTECEDENTES PRENATALES ÚNICOS O MÚLTIPLES.	33
Tabla 5. INVOLUCRO PERINATAL.	33
Tabla 6. PRINCIPALES MOTIVOS DE REFERENCIA.	34
Tabla 7. NÚMERO DE SISTEMAS INVOLUCRADOS.	35
Figura 13. FRECUENCIA DE SISTEMAS INVOLUCRADOS.	35
Tabla 8. INVOLUCRO POR APARATO O SISTEMA.	36
Figura 14. TIPOS DE DISTRIBUCIÓN DE LAS DERMATOSIS Y FRECUENCIA ENTRE SUBGRUPOS.	37
Figura 15. DISTRIBUCIÓN DEL MP POR SEGMENTO CORPORAL.	37
Tabla 9. INVOLUCRO NEUROLÓGICO.	38
Figura 16. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ÚNICAS O MÚLTIPLES.	39
Tabla 10. FRECUENCIA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL ORGANIZADO POR NIVEL DE COEFICIENTE INTELECTUAL.	39
Tabla 11. INVOLUCRO MÚSCULO-ESQUELÉTICO.	40
Figura 17. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS ÚNICAS O MÚLTIPLES.	41
Figura 18. FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ASIMETRÍA CORPORAL.	41
Tabla 12. INVOLUCRO ENDOCRINOLÓGICO.	42
Figura 19. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS ÚNICAS O MÚLTIPLES.	42
Tabla 13. INVOLUCRO OFTALMOLÓGICO.	43
Figura 20. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS ÚNICAS O MÚLTIPLES.	43

Tabla 14. INVOLUCRO AUDIOLÓGICO.	44
Tabla 15. INVOLUCRO GENITO-URINARIO.	44
Tabla 16. INVOLUCRO DIGESTIVO.	45
Tabla 17. INVOLUCRO CARDIOLÓGICO.	45
Tabla 18. INVOLUCRO RESPIRATORIO.	45
Tabla 19. ALGORITMO DE EVALUACIÓN Y MANEJO DE PACIENTES CON MP.	49

ABREVIATURAS

MP: Mosaicismo Pigmentario.

MC: Mosaico Cromosómico.

DNA: Ácido Desoxiribonucleico.

NF1: Neurofibromatosis Tipo 1.

CLOVES: Congenital Lipomatous overgrowth, vascular malformations and epidermal nevi.

ND: No Disyunción.

RA: Rezago Anafasico.

FISH: Hibridación *in situ* con fluorescencia.

UV: Ultravioleta.

CHILD: Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects.

AC: Alteraciones Cromosómicas.

RCIU: Retraso del Crecimiento Intra Uterino.

ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico.

MARA: Malformación Ano Rectal (Alta).

SAHOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.

FAVA: Fibroadipose Vascular Anomaly.

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El mosaicismo cutáneo engloba todas sus manifestaciones clínicas en la piel y sus anexos, el cual es un fenómeno frecuente. Dentro de éste, está un grupo de dermatosis conocido como mosaicismo pigmentario caracterizado por manchas hipopigmentadas e hiperpigmentadas que siguen patrones de migración celular (Líneas de Blaschko). Estas lesiones se asocian con un mosaico genético (alteraciones cromosómicas y mutaciones puntuales), lo que podría explicar la amplia variabilidad de manifestaciones clínicas en estos pacientes, ya que de manera frecuente presentan afección en los sistemas nervioso central, oftalmológico, y músculo-esquelético. **OBJETIVO:** Describir y obtener las frecuencias de las manifestaciones clínicas de pacientes con diagnóstico de MP. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó revisión de expedientes y estudios de gabinete, así como estudio citogenético previo de pacientes con diagnóstico clínico de MP atendidos en los servicios de Genética y Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 al 2014. **RESULTADOS:** Se analizaron 44 pacientes y se registraron de manera detallada las manifestaciones clínicas que fueron divididas en 10 sistemas a desglosar. Todos los pacientes contaban con estudio de cariotipo (bandas GTG) en linfocitos de sangre periférica, así como en fibroblastos de piel hipo e hiperpigmentada, lo que permitió dividirlos en 2 grupos: pacientes con MP y mosaico cromosómico (MC) (n=13) y pacientes con MP sin MC (n=31). Similar a lo reportado previamente en la literatura, los sistemas más frecuentemente afectados fueron el neurológico, el músculo-esquelético, endocrinológico y oftalmológico. De manera global, las descripciones que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) asociadas a un mayor involucro en el subgrupo de pacientes con MC, fueron el involucro multisistémico, la discapacidad intelectual, audiológico y digestivo, mientras que la única descripción significativa que estuvo asociada a un mayor involucro en el subgrupo de pacientes sin MC fue la asimetría corporal. **DISCUSIÓN:** A pesar de que el MP es una enfermedad poco frecuente, la alta heterogeneidad de manifestaciones clínicas y citogenéticas, requiere describirla de manera detallada con la finalidad de caracterizarla con mayor precisión. A la fecha, tanto a nivel clínico como citogenético, este trabajo es la revisión más extensa de pacientes con MP descrito en la literatura. **CONCLUSIONES:** Con el presente trabajo: 1) Se describió a nivel clínico la serie más grande y detallada de pacientes con MP, lo cual permitirá delinear de manera precisa el fenotipo de enfermedades ya descritas o conocer nuevas entidades asociadas a mosaicismo. 2) Permitted conocer las diferencias de las frecuencias del involucro clínico en los pacientes con MP y MC vs. aquellos con MP sin MC y 3) Se caracterizó de manera más certera a nivel clínico y citogenético a los pacientes con MP, lo cual contribuirá a obtener un diagnóstico definitivo, conocer su etiología y ofrecer un mejor asesoramiento genético.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. MOSAICO

En genética, el término mosaico se refiere a la presencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas en un mismo organismo, que se originan de un único cigoto¹.

Utilizando como criterio el tipo celular afectado, el mosaico puede clasificarse en:

- A. Somático: Involucro del mosaico en células somáticas.
- B. Gonadal: Involucro de células germinales.
- C. Somático-Gonadal: Involucro de ambos tipos celulares² (Figura 1).

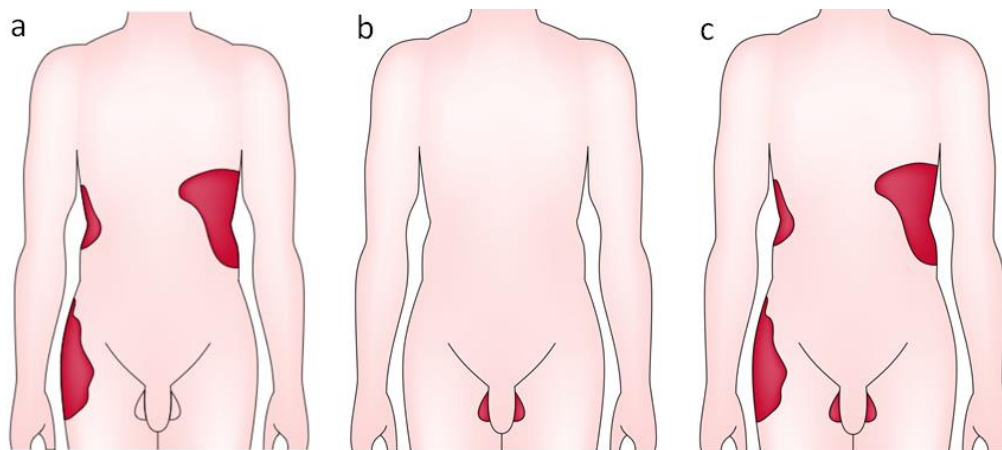


Figura 1. CLASIFICACIÓN DEL MOSAICO POR EL TIPO CELULAR INVOLUCRADO.

A) Mosaico somático; B) Mosaico gonadal; C) Mosaico somático-gonadal.

La presencia de mosaico puede ser resultado de diversas alteraciones postcigóticas entre las que se encuentran

- a) Modificaciones epigenéticas
- b) Mutaciones génicas y
- c) Alteraciones cromosómicas (numéricas y/o estructurales)³.

Se ha propuesto que entre más temprana sea la etapa del desarrollo donde ocurre este cambio, mayor será la población celular que de ésta se origine, así como las consecuencias clínicas de la misma² (Figura 2).

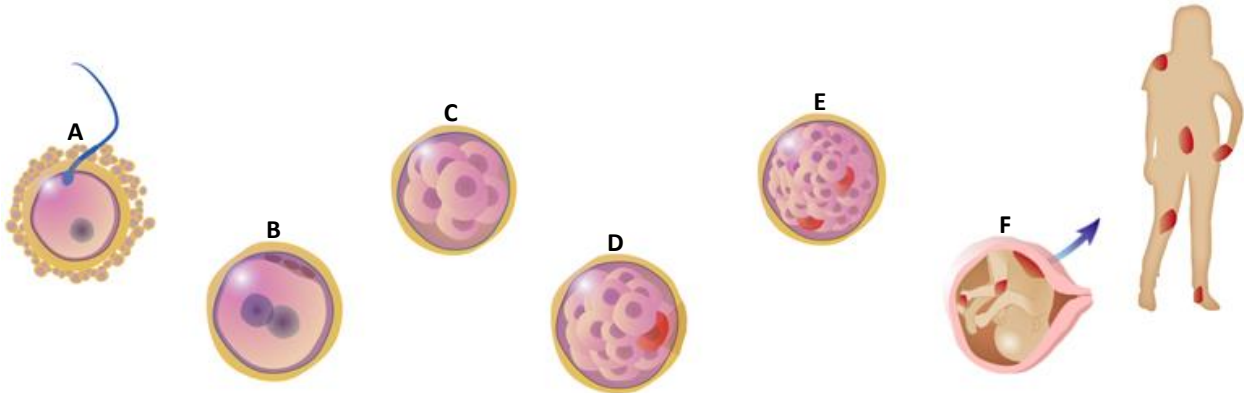


Figura 2. GENERACIÓN Y EVOLUCIÓN DEL MOSAICO DURANTE EL DESARROLLO EMBRIONARIO. El esquema muestra una única célula (roja) que en un estadio temprano del desarrollo (mórula) sufre un cambio a nivel epigenético, genético o cromosómico; a partir de esta se origina y prolifera un nuevo linaje celular en un mismo organismo. A) Fecundación; B) Cigoto; C) Estadio de 8 células; D) Mórula: en rojo, una única célula sufre un cambio a nivel epigenético, genético o cromosómico que la hace genéticamente distinta al resto; E) Blastocisto: inicio de la expansión clonal de la célula que sufrió un cambio postcigótico en el estadio de mórula; F) Feto: la expansión del nuevo linaje celular se ha vuelto predominante en diversas regiones corporales; G) Individuo maduro: en rojo se muestra la agrupación del nuevo linaje en un individuo adulto.

2.1.1. MOSAICO EPIGENÉTICO

Consiste en cambios heredables en la expresión génica, sin que existan modificaciones en la secuencia de ADN. Esta regulación ocurre principalmente a nivel de metilación del ADN y modificaciones de histonas. Un ejemplo es el que se presenta en la inactivación al azar del cromosoma X (lionización)^{1, 4, 5}.

2.1.2. MOSAICO GÉNICO

Se refiere a mutaciones postcigóticas del DNA que van desde las puntuales en regiones codificantes, no codificantes y reguladoras, así como alteraciones cromosómicas no detectables por citogenética convencional (<5 megabases (Mb)). Existen múltiples ejemplos de estas entidades en mosaico (NF1 Segmentaria, Sx de McCune Albright, CLOVES, Proteus, Hailey-Hailey, hipoplasia dérmica focal, entre otras), ocasionadas por mutaciones en mosaico, ya sea en el DNA nuclear o mitocondrial^{1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}. El mosaico es la base de la variación fenotípica en enfermedades monogénicas, en las que la lesión constitutiva es tan severa que produce letalidad⁶.

Además de las entidades sindrómicas reconocidas en mosaico, el cambio a nivel génico puede ocurrir en genes pigmentarios, encargados del metabolismo del principal colorante cutáneo, la melanina. Actualmente se han identificado más de 76 genes implicados en esta vía⁸.

Mención especial merece la posibilidad de que el mosaico génico, sea resultado de una mutación germinal corregida por una nueva mutación somática que genera una nueva estirpe celular, la cual puede recuperar la función completa o parcial del gen involucrado. Esta condición que ha sido comprobada en varias entidades monogénicas, se conoce como mutación revertante en mosaico^{1, 13, 14, 15}.

2.1.3. MOSAICO CROMOSÓMICO

El mosaico cromosómico (MC) se define como la presencia de 2 o más líneas celulares citogenéticamente distintas entre sí, originadas del mismo cigoto. Se pueden presentar alteraciones numéricas (aneuploidías y poliploidías)^{10,16}, y estructurales (deleciones, duplicaciones, cromosomas en anillos y marcadores cromosómicos)^{16,17}.

De todas estas, la aneuploidía en mosaico es la más frecuente, ocupando hasta el 50% de los embriones generados por fertilización *in vitro*^{4, 12, 17, 18, 19, 20, 21}. Los datos que se tienen, se han obtenido de estudios citogenéticos y/o moleculares en recién nacidos, óbitos, abortos espontáneos, embriones pre-implantados, óvulos fecundados *in vitro* y espermatozoides (Tabla 1)^{19, 22, 23}.

Tabla 1. PORCENTAJE DE DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS EN DIFERENTES ESTUDIOS.

Población de estudio	Metodología	Frecuencia de aneuploidías	Cromosomas involucrados
Recién nacidos	Cariotipo	0.3	+13; +18; +21; XXX; XXY; XYY
Óbitos Abortos espontáneos	Cariotipo	4	45,X; +15; +16; +21; +22
	Cariotipo	>35	45,X;+15; +16; +21; +22
Embriones pre implantados	Cariotipo	20-40	+16; +17; +18
	FISH	25-70	Varios
	aCGH, aSNP	30-60	+15; +15; +21; +22
Cigotos/cuerpos polares	Cariotipo	10-35	+16; +17; +18; +21; +22
	FISH	20-70	Varios
	aCGH, aSNP	30-70	+15; +16; +21; +22
Espermatozoides	Cariotipo	1-4	Disomía XY; +21; +22
	FISH	1-3	Disomía XY; +13; +21; +22

FISH: Hibridación *in situ* con fluorescencia; aCGH: Microarreglo por hibridación genómica comparativa; aSNP: Microarreglo de polimorfismos de nucleótido único.

2.2. ORIGEN DEL MOSAICO CROMOSÓMICO

Las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales se originan por errores durante los procesos de división celular (mitosis y meiosis) y durante los procesos de reparación del DNA, respectivamente²⁴.

Existen dos mecanismos que generan errores durante la división celular y producen MC de tipo numérico:

a) **No disyunción (ND):** Durante la división celular, los cromosomas homólogos migran juntos a un mismo polo, en lugar de ir a polos opuestos como ocurre normalmente en la célula; esto da como resultado 2 células hijas anormales, una monosómica y otra trisómica^{18,19,25}.

b) **Rezago anafásico (RA):** Por diversos mecanismos los cromosomas no logran incorporarse a los núcleos de las células hijas durante la división celular, el más frecuente ocurre cuando los cromosomas no logran anclarse de forma adecuada a los microtúbulos del huso mitótico y no son incluidos en el núcleo durante la formación de la envoltura nuclear. Esto genera una estructura llamada micronúcleo, que contiene el cromosoma que se perdió, haciéndolo susceptible a ser reconocido como daño al DNA y a ser degradado^{18, 19, 25}.

Una de las principales teorías propuestas para la generación de los errores de segregación, son las uniones merotéticas (unión bipolar del cinetocoro de un cromosoma a los microtúbulos del huso mitótico), a partir de las cuales, el cromosoma puede segregarse de manera normal, sufrir ND o RA generando mosaico cromosómico^{19,25} (Figura 3).

Un error mitótico puede darse en una célula normal o aneuploide (monosómica o trisómica) que genera un producto con mosaico, mientras que un error meiótico produce una anomalía que se encontrará en todas las células del individuo¹⁸. Estos mecanismos tienen diferente impacto celular dependiendo de la etapa del desarrollo en que se presenten:

1) Si la no disyunción ocurre en meiosis condiciona a un producto con trisomía o monosomía regular. Un cigoto monosómico (principalmente de autosomas) no sería viable a menos que se presente un rescate de la monosomía que restablezca el número cromosómico normal, lo que condicionaría presentar isodisomía uniparental, situación en la que dos cromosomas del par homólogo provienen de un mismo progenitor y estos son idénticos entre sí. En caso de un cigoto trisómico, podría perderse uno de los cromosomas involucrados en la trisomía como resultados de un rezago anafásico, con el riesgo de generar una línea con disomía uniparental y otra con la trisomía^{18,25}.

2) Si la trisomía tiene un origen por no disyunción mitótica, las primeras divisiones celulares ocurren de manera normal y posteriormente se origina la trisomía que afecta sólo a un subgrupo de tejidos. Esto daría como resultado la presencia de 3 poblaciones celulares: Una disómica, una trisómica y otra monosómica. Si la monosomía es autosómica, ésta no será viable^{17, 18, 19, 20, 22, 25, 26}.

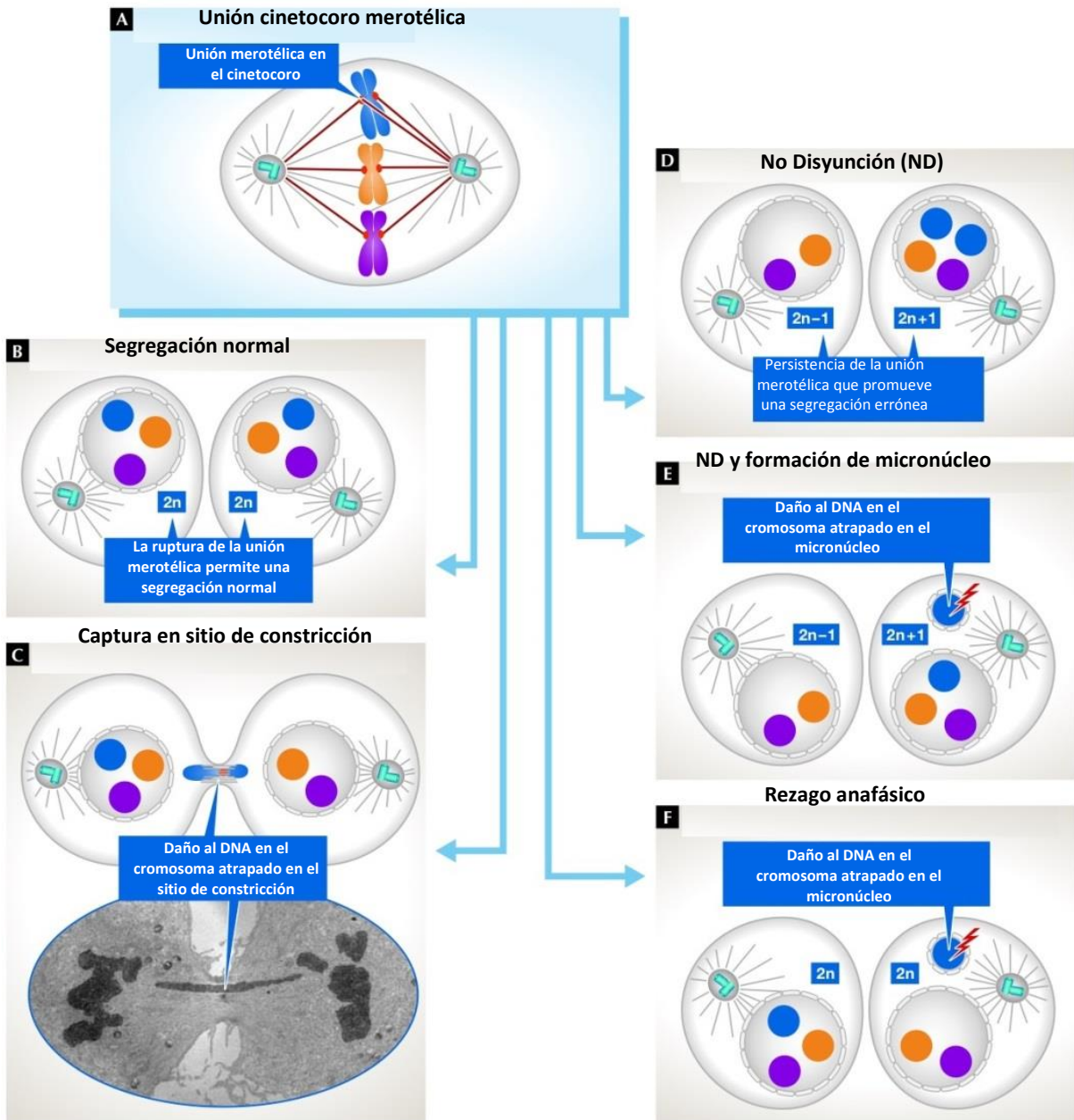


Figura 3. SEGREGACIÓN A PARTIR DE UNA UNIÓN MEROTÉLICA.

A) Unión cinetocoro merotética. Unión bipolar del cinetocoro de un cromosoma a los microtúbulos del huso mitótico. **B)** Segregación normal: La unión merotética se resuelve previo a la división celular sin generar aneuploidía. **C)** Captura de un cromosoma en el punto de constricción celular: Un cromosoma queda atrapado justo en el punto en donde se origina la constricción para la división de la membrana celular. **D)** Segregación Errónea (SE): Los cromosomas segregan de forma inadecuada. Se genera una célula monosómica y otra trisómica. **E)** Segregación errónea y formación de micronúcleo: Los cromosomas segregan de forma inadecuada. Se genera una célula monosómica y otra trisómica la cual no logra incorporar al núcleo el cromosoma extra, haciéndolo susceptible a ser reconocido como daño al DNA y ser degradado. **F)** Rezago anafásico: formación de micronúcleo. Los cromosomas segregan de forma adecuada pero uno falla en incorporarse al núcleo, con la consecuente formación del micronúcleo haciéndolo susceptible a ser reconocido como daño al DNA y ser degradado²⁵. Tomado y modificado de Nagaoka S et al., 2012.

Se propone que un tercer mecanismo, probablemente involucrado en la reparación del daño al DNA y/o recombinación homóloga no alélica sea causante de las alteraciones estructurales en mosaico¹⁸, ya que los cromosomas humanos son estructuras dinámicas cuyos segmentos pueden ser deletados, invertidos, duplicados o translocados que pueden ser inestables y susceptibles a generar clonas celulares con nuevos rearrreglos en diferente proporción, y en consecuencia un MC dinámico^{18, 26}.

2.3. FRECUENCIA DEL MOSAICO CROMOSÓMICO

Cada año se refieren resultados de nuevos estudios que detectan alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica, fibroblastos de piel, células de líquido amniótico y de vellosidades coriales, donde se observa una baja frecuencia de MC. Sin embargo, la frecuencia real de esta condición es una cifra que no se conoce con certeza. La información más importante proviene de estudios de diagnóstico genético preimplantación, realizados en embriones humanos obtenidos por fertilización *in vitro*; los estudios se realizaron en parejas no relacionadas con el diagnóstico de infertilidad^{18, 21, 22, 26, 27}. La detección de alteraciones en los trabajos mencionados, se ha realizado en diferentes estadios del desarrollo embrionario, tan tempranos como el periodo de segmentación o de escisión (4 a 16 células), previo al estadio conocido como mórula²⁸. En embriones en escisión, la frecuencia de mosaico cromosómico va desde el 15% hasta el 90%^{28, 29, 30, 31}. Resultados similares se obtienen al analizar blastómeros de blastocistos tempranos y tardíos, con un porcentaje de MC que va desde el 16% hasta el 90%^{28, 32, 33}. En otros estudios de blastómeros de embriones analizados por bandas GTG (Giemsa-tripsina), hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en células en interfase o por microarreglos de ADN, los resultados mostraron una alta proporción de alteraciones cromosómicas, aproximadamente 50% de los casos con aneuploidía en mosaico y hasta un 70% de desbalances estructurales^{18, 21, 22, 26, 27}. Se postula que las diferencias en las frecuencias va de la mano del periodo gestacional en el que se realizó el análisis así como de la técnica empleada para identificar el mosaico²⁸.

Con las mismas metodologías, se ha observado que dicha frecuencia disminuye a menos del 10% en abortos espontáneos del primer trimestre^{18, 21, 34}. En estudios de diagnóstico prenatal realizados en vellosidades coriales, se ha encontrado una frecuencia de MC del 2% de este valor, el 12% es mosaicismo verdadero y el 88% es mosaicismo confinado a placenta (anormalidades presentes sólo en tejido extraembrionario y feto cromosómicamente normal). Controlando la contaminación materna, el mosaico placentario puede subir hasta el 6%^{28, 34}. Es importante mencionar que la mayoría de los embriones con MC, se pierden aparentemente antes del primer trimestre de gestación^{18, 21}. Por otro lado, en estudios de líquido amniótico se refiere MC del 0.2% al 0.3% y en recién nacidos vivos del 0.1%^{21, 26}.

Se ha referido como hipótesis, que durante las tres primeras divisiones mitóticas (2-8 células), el embrión presenta un bajo control del ciclo celular debido a la carencia de alguno de los puntos de control del ciclo (checkpoints), lo que contribuye a que se formen múltiples alteraciones cromosómicas en un mismo embrión. En estadios posteriores del desarrollo embrionario, hay un mejor control del ciclo celular que junto con la activación de la apoptosis provocan disminución en la frecuencia de MC. Para los casos con mosaico, se ha postulado que al ser generados durante estadios tempranos del desarrollo, no pueden expandir su linaje celular por mecanismos de muerte celular programada y que las células euploides tienen una ventaja selectiva para convertirse en el linaje predominante^{28, 29, 30}; y otra teoría apunta a que la masa celular interna únicamente deriva de 3 células del blastocisto temprano, y que son solo aquellas que tienen un contenido euploide las que son seleccionadas para formar tejidos fetales²⁸.

Hasta el momento se ha hablado del mosaico en un contexto patológico, sin embargo, actualmente se sabe que es parte fundamental del desarrollo de un individuo sano. Todos los seres humanos presentan algún grado de mosaico. Un ejemplo, es la expresión monoalélica de regiones improntadas, que es regulada a nivel epigenético.

Por otra parte, todos los mamíferos desarrollan durante su vida varias formas de mosaico genético, producto de diversos mecanismos post-cigóticos¹⁴. Actualmente se han propuesto teorías sobre fuerzas o mecanismos de aneuploidización necesarias durante el desarrollo embriológico, y cuando estas no revierten en tejidos específicos generan enfermedad, un ejemplo de esto es la alta frecuencia de alteraciones numéricas en mosaico en cerebro, ojo, hígado y linfocitos de individuos sanos^{14, 35, 36}.

2.4. MOSAICISMO

Pese a que en la bibliografía suele referirse al mosaico y al mosaicismo como sinónimos, tiene utilidad diferenciar entre estos 2 conceptos.

Mientras el mosaico es la **causa** epigenética, genética o cromosómica, el mosaicismo es la **consecuencia** o manifestación clínica de la presencia de mosaico¹.

2.5. TRASTORNOS PIGMENTARIOS

La pigmentación cutánea es un elemento importante de protección contra los efectos perjudiciales de los rayos ultravioleta (UV). Los melanocitos localizados principalmente en la piel, en folículos pilosos, oído interno, iris, coroides, retina y leptomeninges, poseen organelos especializados que se encargan de la síntesis de melanina llamados melanosomas, los cuales son exportados hacia los queratinocitos y se alojan próximos al núcleo para proteger su material genético (Figura 4)

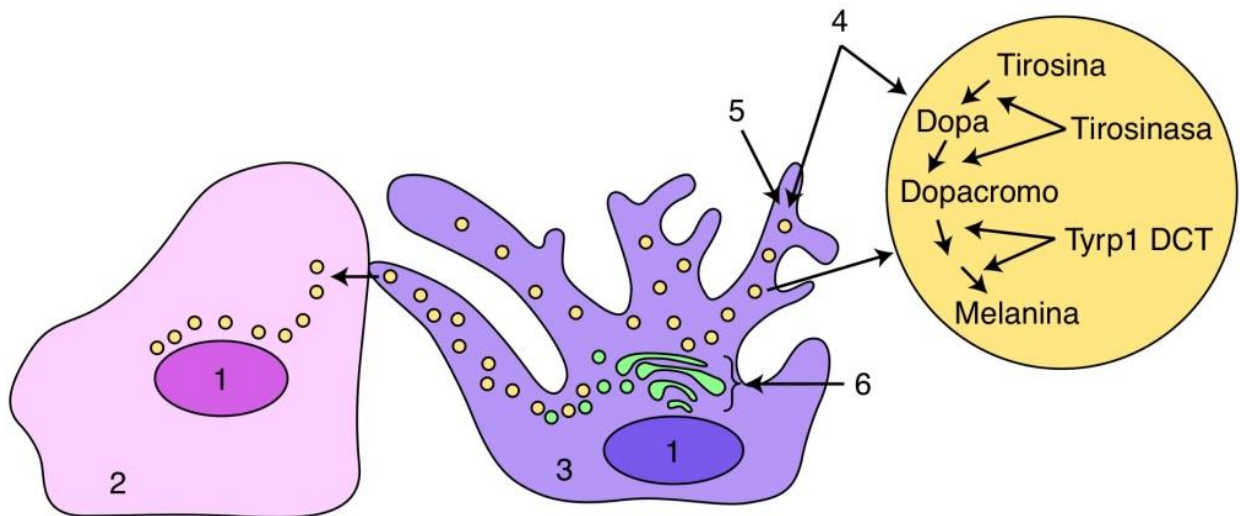


Figura 4. LA MELANINA DESDE EL MELANOCITO HACIA EL QUERATINOCITO. Los pigmentos se sintetizan en el melanocito y se transportan al queratinocito en organelos especializados llamados melanosomas, por medio de sus prolongaciones dendríticas, 1. Núcleo; 2. Queratinocito; 3. Melanocito; 4. Melanosomas; 5. Prolongación dendrítica; 6. Aparato de Golgi. Dopa: dihidroxifenilalanina; DCT: dopacromo tautomerasa; Tyrp1: proteína relacionado con la tirosinasa 1.

La síntesis de los pigmentos melánicos se ve regulada por factores ambientales y genéticos (Figura 5).

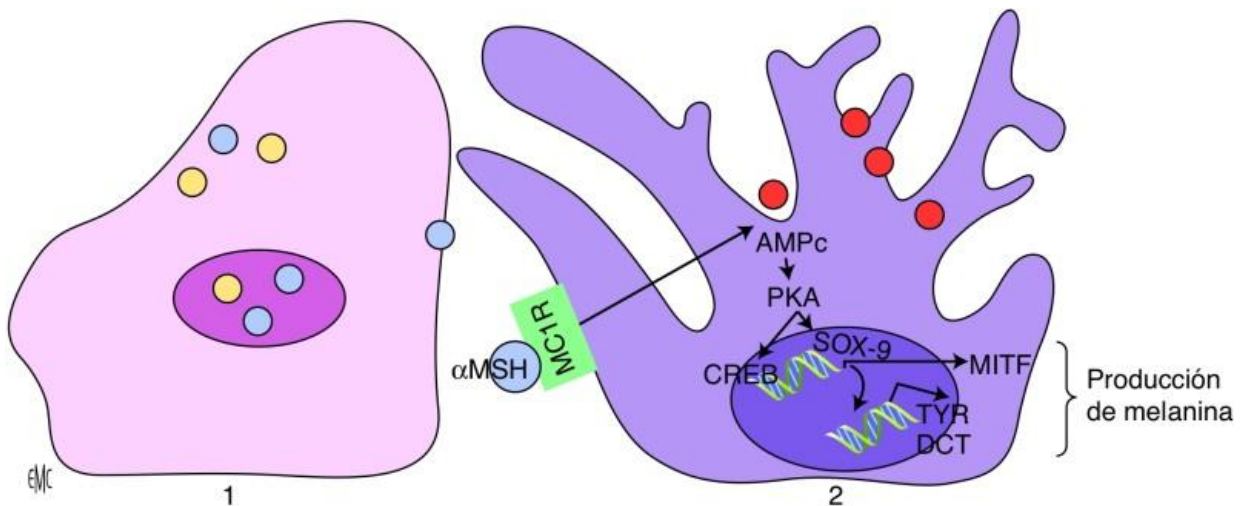


Figura 5. SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE LOS QUERATINOCITOS A LOS MELANOCITOS.

La hormona estimulante del melanocito alfa (α -MSH), se fija a su receptor melanocítico (MC1R), para activar la vía de señalización del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), cuya finalidad es la producción de melanina mediante genes que codifican enzimas clave de la melanogénesis: Tirosinasa (TYR) y dopacromo tautomerasa (DCT). 1: Queratinocito; 2. Melanocito; PKA: Proteína cinasa A; CREB: Proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc; SOX-9: Gen con caja SRY 9; MITF: Factor de transcripción asociado a microftalmia.

Para que el proceso de pigmentación se lleve a cabo de manera adecuada se requiere que el desarrollo embrionario de los melanocitos, la síntesis de melanina dentro de los melanosomas, el transporte de estos al extremo de sus prolongaciones dendríticas y finalmente, la transferencia de melanina a los queratinocitos adyacentes para desempeñar su papel fisiológico, sea libre de errores³⁷.

Los trastornos de la pigmentación son frecuentes y pueden agrupar numerosas enfermedades idiopáticas o secundarias a factores externos con causas y pronósticos diferentes. Las lesiones pueden dividirse en 2 grandes grupos:

1. Hipopigmentación: También llamado leucoderma al aclaramiento de la piel. En su mayoría se debe a una disminución del contenido de melanina, la disminución de melanina en la piel recibe el nombre de hipomelanosis.
2. Hiperpigmentación: Trastorno dermatológico hipermelánico, el cual puede ser difuso o circunscrito^{38, 39}.

En la mayoría de los casos, un sencillo pero riguroso análisis anamnésico y semiológico permite establecer el diagnóstico clínico. Como cualquier otra dermatosis, debe clasificarse tomando en cuenta el número de segmentos involucrados, dando una presentación localizada cuando afecta un único segmento, diseminada cuando afecta 2 o 3, y generalizada cuando afecta todos los segmentos corporales³⁹.

El abordaje de este grupo de entidades debe incluir:

- Un interrogatorio extenso, detallado y orientado en cuanto al carácter congénito o adquirido.
- Recabar antecedentes familiares.
- Exposición a agentes ambientales.
- Evolución de las lesiones.
- A la exploración física, se debe hacer énfasis en la localización topográfica, extensión, distribución, color, forma y tamaño de las lesiones.
- La exploración de las lesiones puede complementarse a la exposición y revisión con lámpara de Wood.
- Dermatitis asociadas.
- La presencia de manifestaciones extracutáneas^{40, 41}.

2.5.1. MOSAICISMO CUTÁNEO

Engloba todas las manifestaciones clínicas del mosaico en piel y sus anexos^{1, 14}. El mosaicismo cutáneo es un fenómeno frecuente. Por ejemplo, actualmente se considera que cada nevo representa una forma de mosaicismo^{1, 14}. Existen muchas

manifestaciones dermatológicas del mosaico¹⁴, el presente trabajo se enfoca a una sola: el mosaicismo pigmentario (MP).

2.5.1.1. MOSAICISMO PIGMENTARIO

Existen diversas denominaciones en la bibliografía para MP, dentro de las que se destacan: Hipomelanosis de Ito, Hipermelanosis nevoide lineal y convoluta, Cutis tricolor, Nevo despigmentado y Despigmentación Blaschkoide entre otras^{40, 43}. Se trata de un grupo heterogéneo de dermatosis que se caracterizan por manchas hipopigmentadas e hiperpigmentadas que siguen patrones de migración celular (Líneas de Blaschko)^{1, 14, 42} y se presentan con una frecuencia aproximada de 1 en 8000 pacientes pediátricos⁴⁴. Estos patrones cutáneos de migración celular no azarosos fueron descritos por primera vez en 1901 por Alfred Blaschko y se consideran una evidencia de rutas de migración de melanocitos y queratinocitos durante la embriogénesis, que siguen una distribución en líneas y giros; se puede presentar en forma de espirales en el cráneo, en forma de “U” en la parte superior del tronco, en forma de “V” en el dorso, en forma de “S” en abdomen, y en forma de líneas relativamente rectas en las extremidades^{14, 45, 46} (Figura 6).

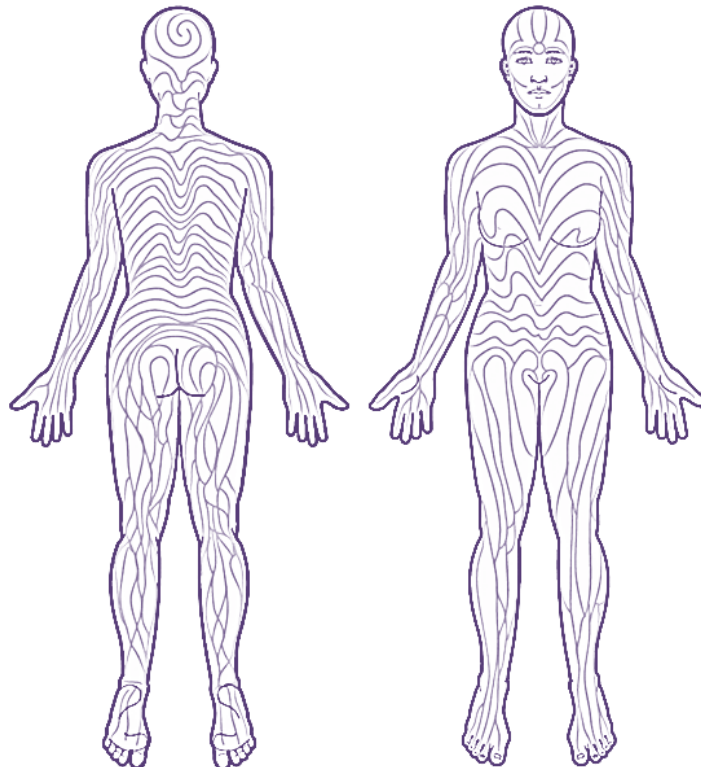


Figura 6. LÍNEAS DE BLASCHKO. Diagrama modificado del original propuesto por Blaschko que muestra los patrones de migración celular. Líneas espirales en piel cabelluda, líneas arqueadas o en “U” en tórax, líneas con forma de “S” en abdomen, líneas en forma de “V” en dorso y líneas relativamente rectas en extremidades.

En 1976, el dermatólogo Rudolf Happle retomo esta descripción y propuso que estos cambios de pigmentación podrían deberse a un mosaico genético originado en estadios tempranos del desarrollo (Figura 7)^{43, 47, 48}.

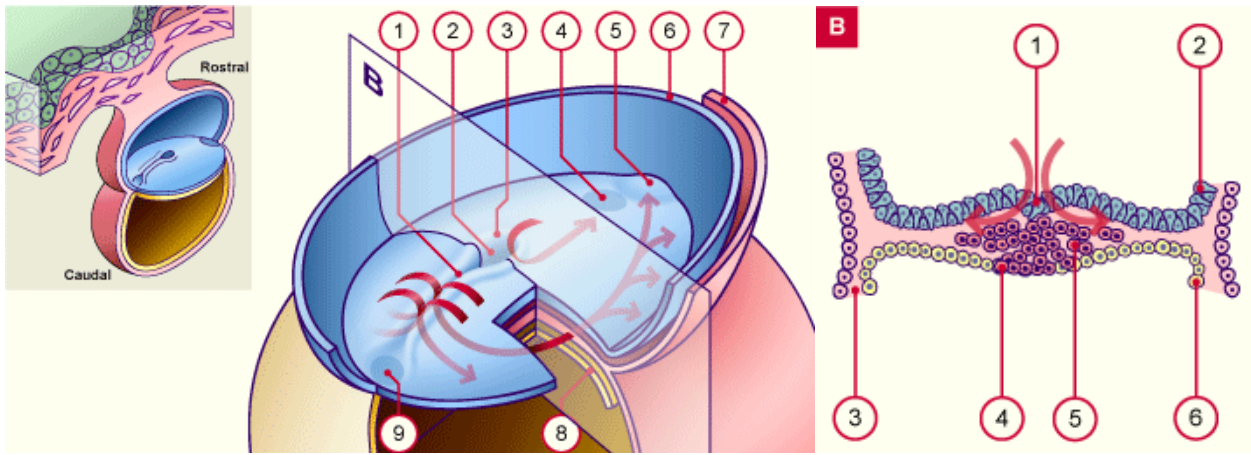


Figura 7. GASTRULACIÓN. Embrión bilaminar (día 15-16 del desarrollo) durante la gastrulación (formación de las 3 capas embrionarias: endodermo, mesodermo y ectodermo). Las células del epiblasto (en azul) migran (flechas rojas) a través de la estría primitiva hacia un espacio cerca del hipoblasto (en rosa), para formar las 3 capas embrionarias. Las primeras células que migran se convertirán en el endodermo y las segundas en el mesodermo. Las células del epiblasto que no alcancen a migrar se convertirán en el ectodermo. Un mosaico genético previo a este estadio del desarrollo podría generar un mosaicismo en derivados de las 3 capas embrionarias y anexos y uno posterior a este estadio, se limitaría probablemente a un número reducido de tejidos. 1. Surco primitivo; 2. Estría primitiva; 3. Nodo primitivo; 4. Futura membrana bucofaríngea; 5. Placa cardíaca; 6. Epiblasto; 7. Hipoblasto; 8. Células del epiblasto en migración; 9. Futura membrana cloacal.

Estos cambios en la pigmentación, probablemente expresan un mosaicismo asociado a un mosaico genético que afecta a la estirpe melanocítica y otros tipos celulares⁴⁰. A nivel histológico, las manchas hipopigmentadas en el MP se caracterizan por presentar prolongaciones dendríticas cortas en los melanocitos además de escasos y enrarecidos melanosomas tanto en los melanocitos como en los queratinocitos⁴⁹.

Existen 6 arquetipos distinguibles del MP (Figura 8)^{14, 46}.

1. **Líneas de Blaschko:** Siguen los patrones de migración celular previamente descritos y se subdivide en 2:
 - a. Con líneas estrechas
 - b. Con líneas anchas.
2. **Patrón en tablero de ajedrez o con forma de bandera:** Caracterizado por presentar “cuadros” de alteraciones de la pigmentación.
3. **Patrón Filoides:** Hace referencia a la forma de hoja que adquieren las lesiones. Se ha asociado con la trisomía 13q en mosaico.
4. **Patrón en parche:** Se caracteriza por su extensión y no respetar la línea media.

5. **Patrón lateralizado:** Caracterizado por una presentación lateral, frecuentemente asociado al síndrome CHILD⁴² (acrónimo que por sus siglas en inglés significa: Hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos de extremidades).
6. **Patrón en faja o tricolor:** Se presenta como manchas oblicuas con forma relativamente romboidal con 3 o más patrones de pigmentación.

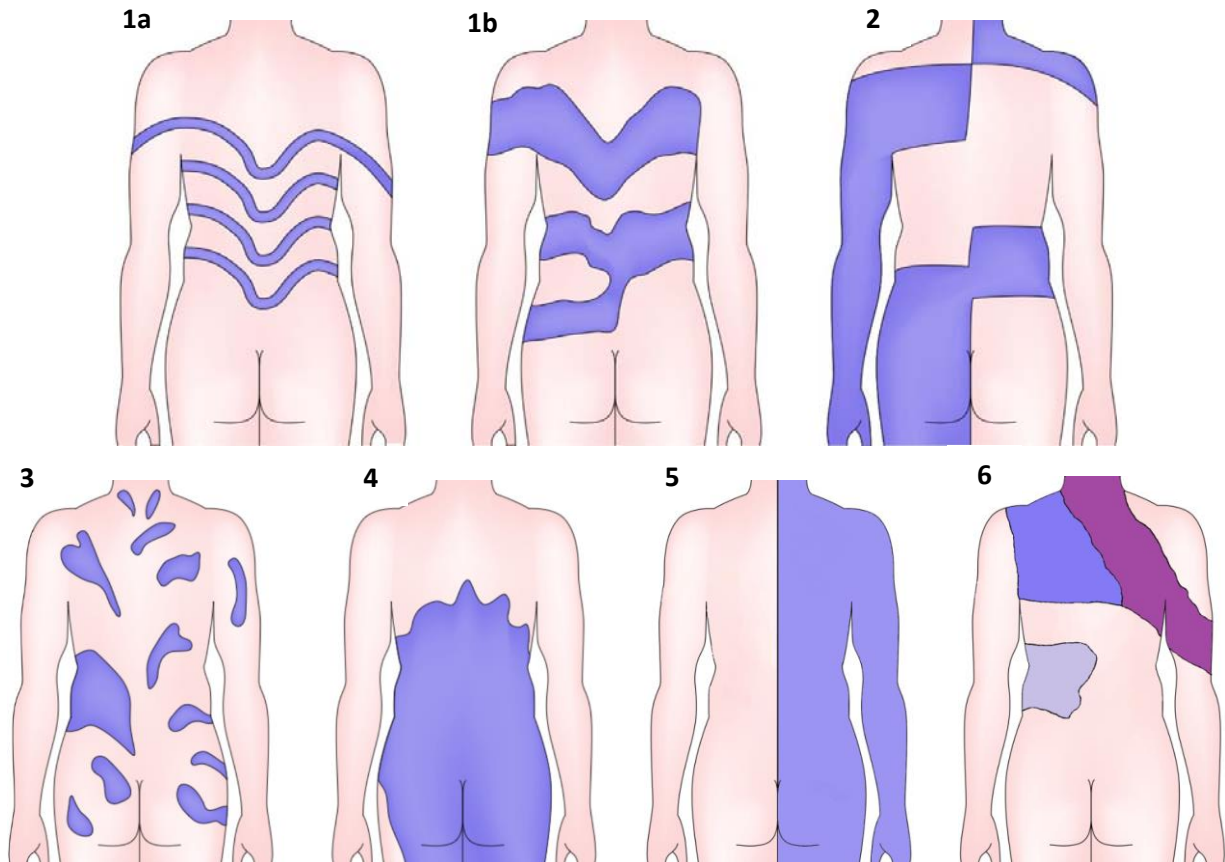


Figura 8. ARQUETIPOS FRECUENTES DE MOSAICISMO PIGMENTARIO. 1a) Líneas de Blaschko delgadas, 1b) Líneas de Blaschko gruesas, 2) Tablero de ajedrez, 3) Filoides, 4) En parche sin separación de la línea media, 5) Lateralizado, 6) En faja o Tricolor.

Existen manifestaciones análogas a las líneas de Blaschko en otros tejidos. Ejemplo de esto son las cataratas sectoriales, patrones radiales de hipopigmentación en la retina, defectos lineales del esmalte dental y alteraciones óseas estriadas en huesos largos, ocasionadas por inactivación al azar del cromosoma X en femeninas portadoras de entidades monogénicas ligadas al X^{14, 50}.

2.5.1.1.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL MOSAICISMO PIGMENTARIO

- Dermatitis caracterizada por manchas hipopigmentadas y/o hiperpigmentadas homogéneas en líneas o estrías convolutas según las líneas de Blaschko o los arquetipos previamente descritos.
- Presentes al nacimiento (54%) o desde las primeras semanas de vida (70%)⁴⁴.
- Generalmente permanece estable con el tiempo.
- Pueden coexistir con otras dermatosis asociadas (20-40%) como nevos, hemangiomas, áreas de hipertrichosis y manchas⁵¹.
- La presencia de manifestaciones extracutáneas (75%)^{40, 41, 42}.

Como parte de las dermatosis asociadas, existen reportes de casos de pacientes que pueden presentar dermatosis inflamatorias sobre las lesiones hiperpigmentadas que siguen líneas de Blaschko⁵².

En general, existen escasas descripciones dermatológicas topográficas del MP. Algunas referencias describen con exactitud el involucro por regiones pero quedan cortos en la descripción por segmentos, además de no realizar una correlación entre las formas localizadas, diseminadas y generalizadas⁴³.

2.5.1.1.2. MANIFESTACIONES EXTRACUTÁNEAS DEL MOSAICISMO PIGMENTARIO

Los pacientes con MP pueden presentar alteraciones asociadas en diversos sistemas, siendo los más frecuentes el sistema nervioso central, alteraciones oftalmológicas, músculo-esqueléticas y asimetría corporal (16-100%)^{43, 53}. En algunos estudios realizados por dermatólogos pediatras las manifestaciones extracutáneas se presentan en el 4% al 30% de los pacientes^{43, 54, 55, 56}. En general, el MP presenta una alta variabilidad de síntomas clínicos, coherente con la diversidad de alteraciones genéticas detectadas en los pacientes y con la etapa del desarrollo en donde ocurren estas alteraciones, haciendo susceptibles a todos los órganos, aparatos y sistemas de presentar mosaicismo.

A nivel de sistema nervioso, se han reportado múltiples manifestaciones, dentro de las que destacan el retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual (50-75%), crisis convulsivas (50%), autismo (11%), trastorno de déficit de atención e hiperactividad, microcefalia, morfogénesis cortical anormal, desorganización en la laminación cortical, heterotopias, paquigiria, polimicrogiria cortical y cerebelar, hipoplasia cerebelar y mielinización de los tractos corticoespinales. Muchas de estas manifestaciones son

ocasionadas por una alteración de la migración neuronal, haciendo remembranza a las manifestaciones cutáneas del MP^{43, 47, 57, 58, 59, 60, 61}.

Las alteraciones oftalmológicas se presentan hasta en el 20% de los pacientes con MP⁵⁷. Estas incluyen el espectro de malformación nano/microftalmia, ptosis, dacriostenosis, estrabismo, nistagmo, megalocórnea y catarata entre otras⁵⁷.

Dentro del sistema músculo-esquelético se han descrito talla baja, asimetría corporal, pectus excavatum y carinatum, escoliosis, sindactilia, polidactilia y braquidactilia entre otras⁵⁷.

Otros sistemas frecuentemente reportados son el cardiovascular, gastrointestinal y genitourinario⁵⁷.

2.5.1.1.3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL MOSAICISMO PIGMENTARIO

Desde que Ito en 1952 describió bajo el título de Hipomelanosis de Ito al grupo de dermatosis descrito en este trabajo, muchos autores han considerado suficiente para hacer el diagnóstico clínico de MP la presencia de uno de los 6 arquetipos previamente descritos, siendo más frecuentes los tipo 1a y 1b^{14, 44}. También se han propuesto otros criterios para apoyar el diagnóstico de esta entidad como los referidos en la tabla 2⁶².

Tabla 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR RUIZ MALDONADO ET AL EN 1992

CRITERIO SINE QUA NON	
Manchas hipo e hiperpigmentadas que sigan patrones de migración celular	
Criterios Mayores	
≥ 1 manifestación neurológica	≥ 1 manifestación músculo-esquelética
Criterios Menores	
≥ 2 manifestaciones extracutáneas no neurológicas no músculo-esqueléticas	Alteraciones cromosómicas

Diagnóstico definitivo: Criterio sine qua non + ≥ 1 criterio mayor. **Diagnóstico presuntivo:** Criterio sine qua non solo o con 1 criterio menor.

2.6. MOSAICO CROMOSÓMICO Y MOSAICISMO PIGMENTARIO

La presencia de alteraciones citogenéticas como base patogénica del MP, ha sido clave para explicar la amplia variabilidad de manifestaciones clínicas en los pacientes⁶³. Del 30-60% de los pacientes con MP presentan alteraciones cromosómicas (AC)^{64,65}, y de estas hasta un 80% se presentan como mosaico cromosómico (MC). Las AC

encontradas en los pacientes con MP son muy variadas^{53, 64, 66, 67, 68} y se ha podido observar que en la mayoría de las series de pacientes referidas en la literatura, el análisis cromosómico se ha realizado sólo en un tipo de muestra, linfocitos de sangre periférica y algún tipo de piel (hipopigmentada o hiperpigmentada), y en muy pocos casos se ha utilizado la estrategia de análisis aplicada en el grupo de pacientes que se describen en este estudio, con el barrido citogenético en tres diferentes tejidos del mismo paciente con un número de células que permite descartar MC de baja proporción.

Por lo que en conjunto la descripción fenotípica detallada, la presencia o ausencia de AC como etiología del MP y las diferencias clínicas entre los pacientes, son el tema de nuestro trabajo.

3. JUSTIFICACIÓN

Más del 80% de los pacientes con MP, pueden presentar manifestaciones clínicas extra-cutáneas, principalmente en el sistema nervioso (retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual y microcefalia), oftalmológico (microftalmia, ptosis, estrabismo y cataratas) y músculo-esquelético (asimetría facial y de extremidades, escoliosis y anomalías en dedos de pies y manos).

a) A nivel clínico:

Tomando en cuenta que las manifestaciones clínicas en este grupo de pacientes son muy heterogéneas y pueden asociarse directamente con el tipo de alteración genética que se presente (aberraciones cromosómicas y/o mutaciones puntuales), así como con el porcentaje de células con la alteración y la distribución del cambio genético en los diferentes tejidos, es importante realizar un abordaje clínico muy detallado de los pacientes con MP, que junto con un análisis cromosómico, puedan ayudar en el diagnóstico certero de pacientes que cumplen con criterios para esta entidad.

A la fecha, las descripciones clínicas referidas en la literatura son amplias pero poco puntuales e inconsistentes. A nuestro conocimiento no existen adecuadas revisiones topográficas del MP como cualquier otra dermatosis, ni tampoco una comparación entre grupos de pacientes con MP y MC vs. pacientes con MP sin MC.

b) Contenido innovador

Como se mencionó anteriormente, 30-60% de los casos presentan alteraciones citogenéticas en mosaico como base patogénica del MP, lo que ha sido clave para explicar la amplia variabilidad de manifestaciones clínicas en los pacientes, por lo que en este trabajo, se propone estudiar un grupo de pacientes con MP referidos al Instituto

Nacional de Pediatría, con una descripción clínica detallada y analizados como parte de su abordaje, con técnicas de citogenética convencional (cariotipo con bandas GTG) en 3 tejidos: linfocitos de sangre periférica, fibroblastos de piel hipopigmentada y fibroblastos de piel hiperpigmentada.

Con el presente trabajo: 1) Se describirá a nivel clínico y citogenético la serie más grande y detallada de pacientes con MP, lo cual permitirá delinear de manera más precisa el fenotipo de enfermedades ya descritas o conocer nuevas entidades asociadas a mosaicismo. 2) Permitirá conocer las diferencias de las frecuencias del involucro clínico en los pacientes con MP y MC vs. pacientes con MP sin MC y 3) Se caracterizará de manera precisa a nivel clínico y citogenético, a los pacientes con MP y contribuirá a obtener un diagnóstico certero, conocer su etiología y ofrecer un mejor asesoramiento genético.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con la finalidad de responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de mosaicismo pigmentario atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?, en el presente trabajo se caracterizaron las manifestaciones clínicas de los pacientes atendidos en la consulta de Genética Humana y Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el año 2000 al 2014.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de MP.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Obtener las frecuencias de las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de MP.
- Clasificar las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de MP por desarrollo intelectual, somático, aparatos y sistemas.
- Comparar las manifestaciones clínicas y sus frecuencias entre el grupo de pacientes con MP y MC contra el grupo de pacientes con MP sin MC.

6. HIPÓTESIS

6.1. HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Al conocer la frecuencia de las manifestaciones clínicas de los pacientes con MP, hay diferencias en la frecuencia en los pacientes con MP y MC en comparación con los pacientes con MP sin MC.

6.2. HIPÓTESIS NULA

Al conocer la frecuencia de las manifestaciones clínicas de los pacientes con MP, no hay diferencias en la frecuencia en los pacientes con MP y MC en comparación con los pacientes con MP sin MC.

7. MATERIAL Y MÉTODO

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

7.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

7.2.1. POBLACIÓN OBJETIVO

- Pacientes con el diagnóstico clínico de MP.

7.2.2. POBLACIÓN ELEGIBLE

- Pacientes con el diagnóstico clínico de MP atendidos en los servicios de Genética y Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 al 2014.

7.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que cumplan con el diagnóstico clínico de MP con o sin otra dermatosis asociada y que hayan firmado carta de consentimiento informado (Anexo 1).

7.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Otras dermatosis aisladas que sigan patrones de migración celular (líneas de Blaschko). Por ejemplo vesículas, ampollas o neoformaciones.
- Alteraciones pigmentarias relacionadas [a entidades monogénicas identificadas. Por ejemplo, incontinencia pigmenti.

- Pacientes sin datos suficientes en el expediente clínico para caracterizar sus manifestaciones fenotípicas.

7.2.5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no cumplan con el diagnóstico clínico de MP.

7.3. PROCEDIMIENTO

1. Previa aceptación del presente protocolo por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría se tuvo acceso al registro de pacientes general del servicio, y así se pudieron localizar los pacientes atendidos bajo el diagnóstico de MP referidos desde el año 2000 hasta el 2014.
2. Contando con el nombre y número de expediente de todos los pacientes se acudió al archivo físico y electrónico para poder realizar la revisión de los mismos.
3. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados únicamente los expedientes de pacientes que contaran con el diagnóstico clínico de MP valorados por los servicios de Genética Humana y dermatología, y descartando aquellos que presentaran otras dermatosis aisladas que siguieran patrones de migración celular, alteraciones pigmentarias relacionadas a entidades monogénicas identificadas o que no se contara con la suficiente información en el expediente físico o electrónico para caracterizar sus manifestaciones clínicas.
4. Se recabaron los siguientes datos del expediente clínico: nombre, edad, sexo, estado de origen, antecedentes familiares, antecedentes prenatales y perinatales, motivo de referencia, exploración física, percentila de peso, talla y de perímetro cefálico, descripción topográfica dermatológica, desarrollo psicomotor y somático, involucro neurológico, oftalmológico, audiológico, cardiovascular, respiratorio, digestivo, endocrinológico, renal, genito-urinario y músculo-esquelético para cada uno. Para limitar la subjetividad de las descripciones se tomó en cuenta estudios de laboratorio y gabinete que apoyaran los diagnósticos referidos por los diversos servicios tratantes.
5. Todos los pacientes contaban como parte de su abordaje con estudio citogenético (cariotipo con bandas GTG) en linfocitos, fibroblastos de piel hipopigmentada y fibroblastos de piel hiperpigmentada, lo que nos permitió dividir a la población en 2 grupos: Un grupo de pacientes con MP y MC y un grupo de pacientes con MP sin MC.
6. Contando con las frecuencias y estudio citogenético del grupo total, se pudieron realizar las comparaciones en las frecuencias entre estos para su posterior análisis (Figura 9).



Figura 9. FLUJO DE TRABAJO. Diagrama que representa la identificación, revisión, clasificación y división de los grupos de los pacientes con MP y MC y los pacientes con MP sin MC.

7.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se hizo con el programa OpenEpi 2.3 (<http://www.openepi.com/>). Para conocer si existen diferencias en la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas entre subgrupos con MC y sin MC, se realizó la prueba de chi-cuadrada y se consideró estadísticamente significativa si $p < 0.05$.

7.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en su artículo 17 esta investigación se consideró sin riesgo, ya que se empleó información retrospectiva, sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas, sociales ni en el seguimiento o tratamiento de los pacientes con el diagnóstico de MP incluidos en este trabajo. Pese a que el expediente clínico es un documento legal de uso interno del Instituto Nacional de Pediatría y que su revisión no significó ningún riesgo para los casos estudiados ni se atentó contra la confidencialidad del paciente, de acuerdo al artículo 20 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, se realizó el consentimiento informado con los requisitos señalados por la misma con la finalidad de que por escrito los responsables legales de los pacientes con el diagnóstico de MP incluidos en este trabajo autorizaran su participación en la investigación de la que deriva este trabajo, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se sometieron, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

8. RESULTADOS

Al inicio de la investigación se revisaron 53 expedientes referidos en el registro interno de la consulta del Departamento de Genética como mosaicismo pigmentario. Utilizando los criterios de exclusión y eliminación fueron descartados 9 expedientes por las siguientes causas: haber sido dados de baja del archivo clínico y no contar con datos suficientes para caracterizar sus manifestaciones fenotípicas (n=5), no cumplir con el diagnóstico clínico de mosaicismo pigmentario (n=2) y por contar con el diagnóstico de incontinenencia pigmenti (n=2), por lo que al final nuestra población consta 44 pacientes con el diagnóstico clínico de mosaicismo pigmentario.

8.1. Características sociodemográficas.

De los 44 pacientes revisados, 23 pacientes fueron del sexo femenino (52%) y 21 del sexo masculino (48%). Las edades van desde el año 11 meses hasta los 16 años 1 mes de vida (8.98 ± 3.79 años, mediana de 8.99 años). En relación al origen geográfico de los pacientes, se observó que provienen de 11 estados de la República Mexicana, principalmente de la zona centro, sur y sureste del país (Figura 10).

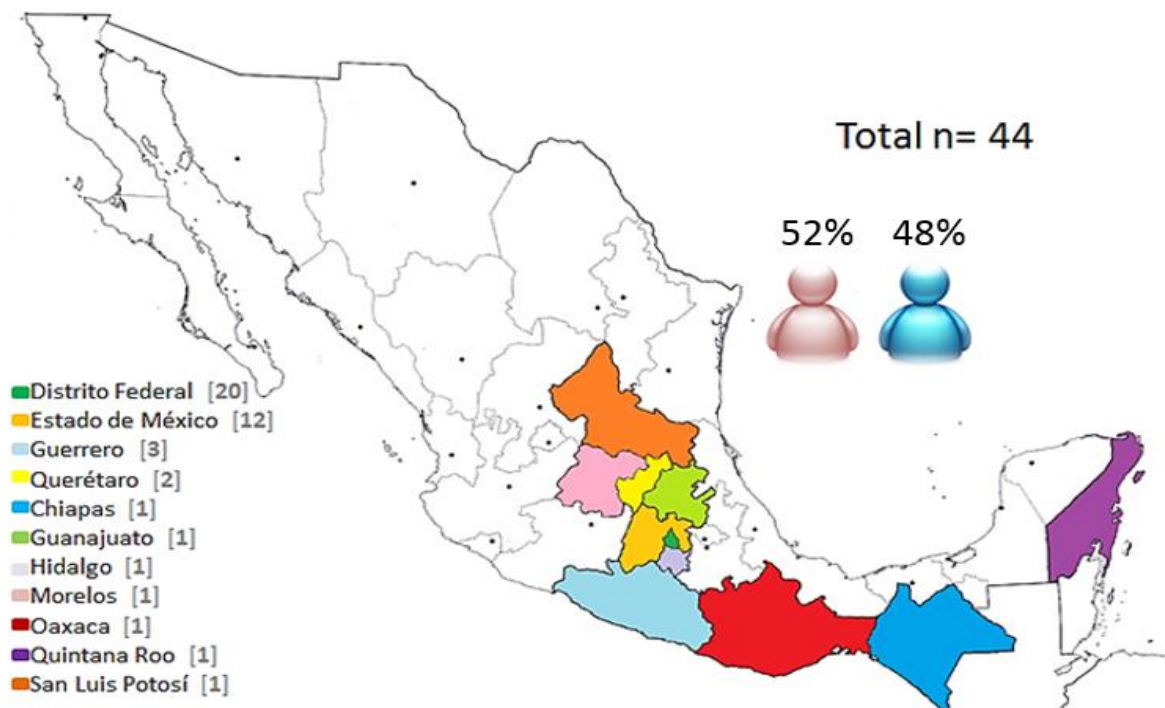


Figura 10. LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA DE LOS PACIENTES CON MP. Mapa de la República Mexicana que muestra los 11 estados de los que provenían los 44 pacientes con el diagnóstico clínico de MP. Nótese la concentración de pacientes hacia el centro del país y la distribución centro, sur y sureste del resto. [] Número de pacientes por estado.

Los 44 pacientes cuentan con estudio citogenético en linfocitos de sangre periférica, así como en fibroblastos de piel hipopigmentada y de piel hiperpigmentada, lo que permitió dividirlos en 2 grupos: pacientes con MP y MC (n=13) que representa el 30% y pacientes con MP sin MC (n=31) el 70% (Figura 11).

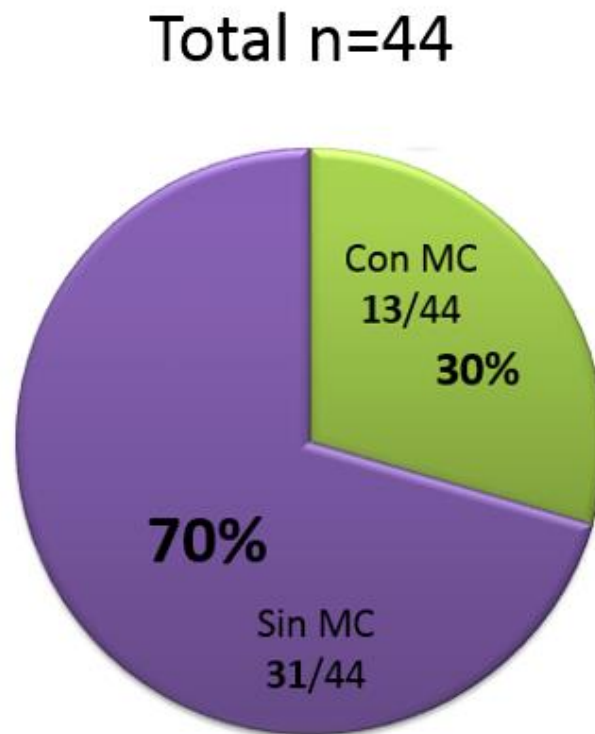


Figura 11. PACIENTES CON MP CON O SIN MC. Gráfico que muestra el número total de pacientes con diagnóstico de MP, dividido en subgrupos con MC y sin MC

8.2 Estudio citogenético

A nivel citogenético, de los 44 pacientes incluidos en el estudio, 13 (29.5%) presentaron alteraciones cromosómicas, las cuales fueron muy heterogéneas, lo que coincide con los hallazgos reportados en la literatura.

Las alteraciones más frecuentes fueron los marcadores cromosómicos, anillos asociado al cromosoma 22, delección del cromosoma 18 y translocaciones X-autosoma (Tabla 3).

Tabla 3. DESCRIPCIÓN CITOGENÉTICA DE PACIENTES CON MP y MC.

REGISTRO	TEJIDO ANALIZADO	CARIOTIPO
1	Linfocitos	mos 46,XY,r(7)(p22q36.3) [45]/45,XY,-7 [10]/46,XY,dup(7)(p22q36.3) [2]
	Piel Clara	mos 45,XY,-7 [14]/46,XY,r(7)(p22q36.3) [11]
	Piel Oscura	mos 46,XY,r(7)(p22q36.3) [7]/45,XY,-7 [10]/46,XY,dup(7)(p22q36.3) [4]
2	Linfocitos	46,XY [50]
	Piel Clara	mos 46,XY,del(18)(q21.1)[7]/46,XY [43]
	Piel Oscura	mos 46,XY,del(18)(q21.1)[23]/46,XY [27]
3	Linfocitos	mos 47,XY,+mar [10]/46,XY [19]
	Piel Clara	mos 47,XY,+mar [19]/46,XY [33]
	Piel Oscura	mos 47,XY,+mar [3]/46,XY [13]
4	Linfocitos	mos 47,XX,+mar [28]/45,X [6]/46,XX [16]
	Piel Clara	mos 45,X [35]/47,XXX [2]/46,XX [6]
	Piel Oscura	mos 45,X [20]/47,XX,+mar [3]/46,XX [13]
5	Linfocitos	mos 47,XX,+der(14) [45]/47,XX,+14 [10]/46,XX [45]
	Piel Clara	mos 47,XX,+der(14) [14]/46,XX [8]
	Piel Oscura	mos 47,XX,+der(14) [12]/47,XX,+14 [10]/46,XX [14]
6	Linfocitos	46,XY [50]
	Piel Clara	mos 47,XY,+i(12)(p10) [11]/46,XY [39]
	Piel Oscura	mos 47,XY,+i(12)(p10) [20]/46,XY [30]
7	Linfocitos	46,XX [50]
	Piel Clara	46,XX [50]
	Piel Oscura	mos 46,XX,t,(1;8)(p32;q22) [2]/46,XX [48]
8	Linfocitos	mos 46,XX,r(22)(p11.2q13.3) [5]/46,XX [20]
	Piel Clara	mos 46,XX,r(22)(p11.2q13.3) [20]/46,XX [30]
	Piel Oscura	mos 46,XX,r(22)(p11.2q13.3) [20]/46,XX [30]
9	Linfocitos	mos 46,XY,r(22)(p11.2q13.2) [98]/46,X, idic r(22) (p11.2q13.2) [1]/46,XY,+2r(22)(p11.2q13.2) [1]
	Piel Clara	mos 46,XY,r(22)(p11.2q13.2) [97]/46,X, idic r(22)(p11.2q13.2) [3]
	Piel Oscura	mos 46,XY,r(22)(p11.2q13.2) [98]/46,X, idic r(22)(p11.2q13.2) [2]
10	Linfocitos	mos 46,XY,del(18)(q21.3 [7]/(46,XY) [93]
	Piel Clara	mos 46,XY,del(18)(q21.3 [30]/(46,XY) [70]
	Piel Oscura	mos 46,XY,del(18)(q21.3) [25]/(46,XY) [75]
11	Linfocitos	46,X,t(X;22)(p11;q13.3) [15]
	Piel Clara	46,XX [50]
	Piel Oscura	46,XX [50]
12	Linfocitos	46,XY [50] del(16p11.2) microdelección, no detetada por BG
	Piel Clara	46,XY [50]
	Piel Oscura	46,XY [50]
13	Linfocitos	mos 47,XY,+mar [21]/46,XY [4]
	Piel Clara	mos 47,XY,+mar [2]/46,XY [28]
	Piel Oscura	mos 47,XY,+mar [25]/46,XY [25]

8.3. Antecedentes Familiares.

Dada la naturaleza del evento post-cigótico que genera a los mosaicos, ninguno de los pacientes contaba con antecedentes familiares de relevancia para el padecimiento actual.

8.4. Antecedentes Prenatales.

El 41% (18/44) de los pacientes contaban con antecedentes prenatales de complicaciones relevantes. Los porcentajes fueron similares en ambos subgrupos de MP con MC y sin MC (46% y 39%) respectivamente. En la Tabla 4 se aprecia que el antecedente más recurrente en todos los casos fue la amenaza de aborto, seguido de la preeclampsia y oligohidramnios. El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) tuvo una prevalencia baja que podría deberse a un subdiagnóstico prenatal.

Tabla 4. ANTECEDENTES PRENATALES.

Es importante mencionar que algunos pacientes presentaron hasta 2 antecedentes

MANIFESTACIÓN	Total 18/44(%)	Con MC 6/13 46%	Sin MC 12/31 39%
Amenaza de Aborto	13(30%)	5(38%)	8(26%)
Preeclampsia	4(9%)	1(8%)	3(10%)
Oligohidramnios	3(7%)	2(15%)	1(3%)
RCIU	2(5%)	1(8%)	1(3%)

prenatales. Este hecho lo consideramos relevante y a lo largo de nuestros resultados se describe esta misma situación donde un mismo paciente presenta 2 o más manifestaciones clínicas en un antecedente, aparato o sistema involucrado. Del grupo total, el 72% de los casos tuvo un único antecedente aislado y el 28% hasta 2 antecedentes prenatales. En el subgrupo con MP y MC, existió la misma proporción de pacientes con un antecedente aislado así como con 2 antecedentes prenatales (50/50). El subgrupo de MP sin MC tuvo una mayor frecuencia para un antecedente aislado (83%) contra solo el 17% de los pacientes con 2 antecedentes prenatales (Figura 12). En los casos en que existieron 2 antecedente prenatales en un mismo paciente, el antecedente que se repitió en todos fue la amenaza de aborto.

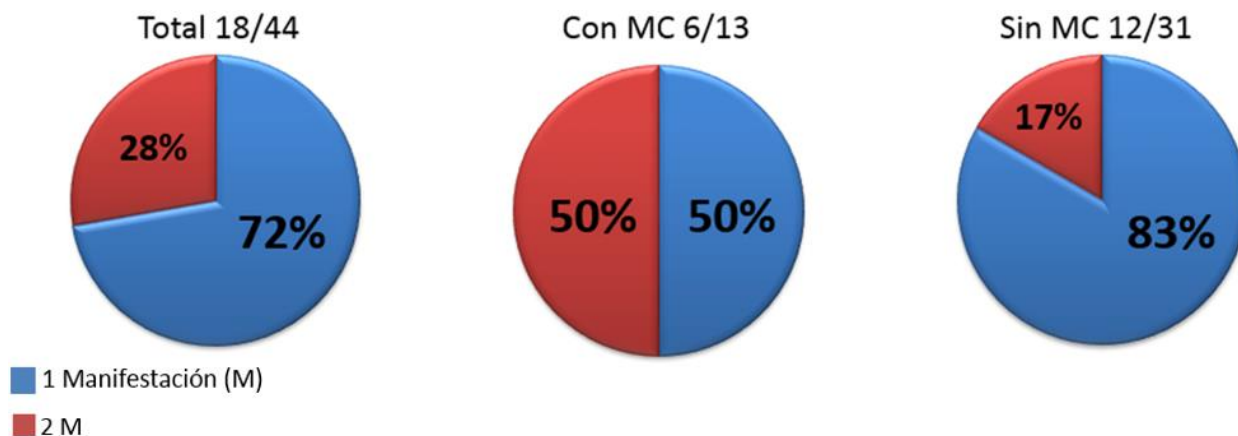


Figura 12. ANTECEDENTES PRENATALES ÚNICOS O MÚLTIPLES.

8.5. Antecedentes Perinatales.

El único dato que se pudo recabar fue el de peso y talla baja al nacimiento, definida como un peso y/o talla por debajo del percentil 3 para la edad gestacional.

Se registraron 7 casos en el grupo total de pacientes (16%) con el diagnóstico al nacimiento de peso y talla bajos prenatal, de los cuales 3 (23%) pertenecieron al subgrupo con MP y MC y 4 (12%) al subgrupo de MP sin MC (Tabla 5). Llama la atención que en todos los pacientes se identificaron los 2 hallazgos al nacimiento: peso y talla bajos.

Tabla 5. INVOLUCRO PERINATAL.

Manifestación	Total 7/44 16%	Con MC n=13 23%	Sin MC n=31 12%
Peso y Talla Bajos Prenatal	7(16%)	3(23%)	4(12%)

8.6. Motivo de referencia.

Los pacientes que acudieron al servicio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría, tuvieron como principal motivo de referencia el MP con abordaje de una dermatosis (43%), seguido de la discapacidad intelectual (34%) y la asimetría corporal (9%). En el grupo de MP con MC el principal motivo fue la discapacidad intelectual (69%) seguido del MP (31%), lo contrario para el subgrupo con MP sin MC, donde el MP fue el hallazgo más frecuente (48%). Estas diferencias apoyan un mayor involucro y/o severidad neurológica en el subgrupo con MP y MC en comparación con el subgrupo de MP sin MC (Tabla 6).

Tabla 6. PRINCIPALES MOTIVOS DE REFERENCIA.

Manifestación	Total 100%	Con MC n=13 100%	Sin MC n=31 100%
Mosaicismo Pigmentario	19(43%)	4(31%)	15(48%)
Discapacidad Intelectual	15(34%)	9(69%)	6(19%)
Asimetría Corporal	4(9%)	-	4(13%)
Microftalmia	2(5%)	-	2(6%)
Hipospadias	2(5%)	-	2(6%)
Coloboma	1(2%)	-	1(3%)
Criptorquidia	1(2%)	-	1(3%)

8.7. Involucro Mono vs Multisistémico.

Como siguiente análisis, se decidió identificar para cada paciente, el número de sistemas asociados al MP. Como era de esperarse, el 100% de los pacientes comparten el involucro dérmico de MP. Únicamente se identificaron 3 pacientes (7%) del grupo total que no presentaban manifestaciones asociadas en cualquier otro sistema. Del total, 7 pacientes (16%) presentaron 1 manifestación asociada a MP, 11 (25%) 2 manifestaciones, 12 (27%) presentaron 3 manifestaciones, 4 pacientes (9%) presentaron 4 y 5 manifestaciones y por último, 3 pacientes presentaron 6 manifestaciones asociadas a MP. En general, se observó una mayor frecuencia de 2 o más sistemas involucrados en el subgrupo con MP y MC comparado con el subgrupo de MP sin MC (Tabla 7 y Figura 13).

Dentro del subgrupo con MP y MC, los pacientes con 3 manifestaciones asociadas a MP fue el grupo más representativo. Únicamente se identificó 1 paciente sin manifestaciones asociadas con cualquier sistema de los estudiados. Para el subgrupo con MP sin MC, se identificaron 2 pacientes (6%) que no tenían manifestaciones asociadas y en este subgrupo, 2 manifestaciones asociadas a MP fue lo más representativo. La combinación de 2 o más manifestaciones asociadas a MP más frecuente, fue para el sistema neurológico junto con el sistema endocrinológico y/o el músculo-esquelético (Tabla 7 y Figura 13). La frecuencia de involucro multisistémico presentó una diferencia estadística significativa ($p=0.0001$) en el subgrupo de MP y MC en comparación con el subgrupo con sin MC.

Tabla 7. NÚMERO DE SISTEMAS INVOLUCRADOS.

Número de Sistemas Involucrados	Total n=44 n(%)	Con MC n=13 n(%)	Sin MC n=31 n(%)
0	3(7%)	1(8%)	2(6%)
1	7(16%)	1(8%)	6(19%)
2	11(25%)	2(15%)	9(29%)
3	12(27%)	4(31%)	8(26%)
4	4(9%)	2(15%)	2(6%)
5	4(9%)	2(15%)	2(6%)
6	3(7%)	1(8%)	2(6%)

Sistemas Involucrados

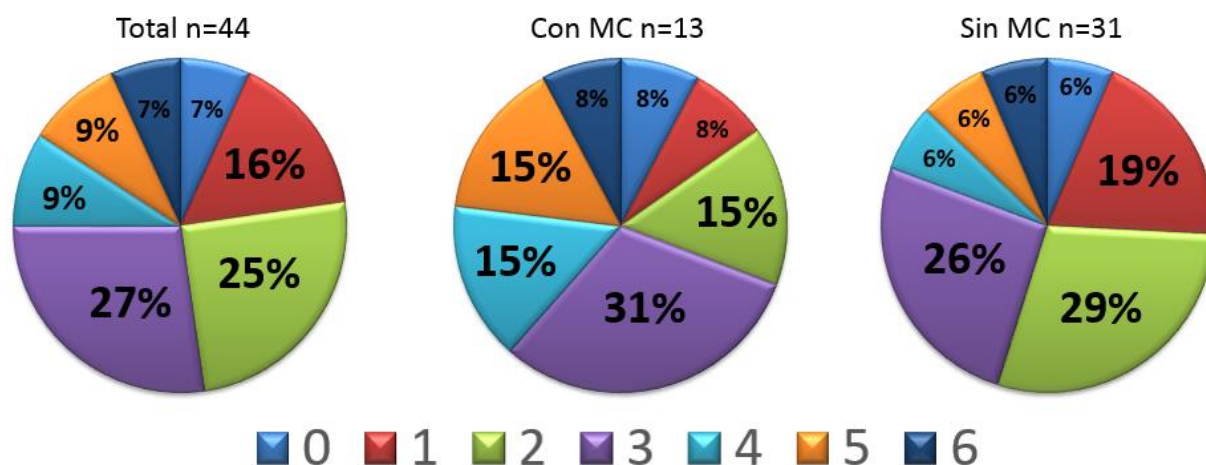


Figura 13. FRECUENCIA DE SISTEMAS INVOLUCRADOS.

8.8. Descripción general por aparatos y sistemas.

Para una mejor descripción de las manifestaciones clínicas del grupo de pacientes con MP, se dividieron los hallazgos en 10 sistemas a desglosar. Similar a lo reportado previamente en la literatura, los sistemas más frecuentemente afectados fueron, en primer lugar el neurológico, seguido del músculo esquelético, endocrinológico y oftalmológico (Tabla 8). Es importante mencionar que en la mayoría de los pacientes se presentaron 2 o más manifestaciones clínicas dentro de un mismo sistema. Con respecto a los subgrupos analizados, la proporción de afectados fue mayor en el subgrupo con MP y MC comparado con el subgrupo de MP sin MC, siendo el orden de

las frecuencias en los dos subgrupos el mismo, sin embargo en el subgrupo con MC, hay sistemas en donde ningún paciente presenta alteración.

Tabla 8. INVOLUCRO POR APARATO O SISTEMA.

Aparato o Sistema Involucrado	Total n=44 %	Con MC n=13 %	Sin MC n=31 %
Neurológico	82	92	77
Músculo-Esquelético	57	65	55
Endocrinológico	43	46	42
Oftalmológico	25	38	19
Audiológico	16	38	7
Génito-Urinario	16	8	19
Digestivo	14	31	7
Cardiológico	7	0	10
Respiratorio	5	0	6
Renal	0	0	0

8.9. Mosaico pigmentario, localización y porcentaje de región involucrada.

Desde el punto de vista dermatológico y topográfico resultó importante conocer el número de segmentos involucrados en los cambios de pigmentación, así como las regiones afectadas.

En primera instancia, clasificamos la topografía y distribución por el número de segmentos corporales involucrados descritos por el Dr. Amado Saúl³⁹, quien los divide en cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores (4 segmentos corporales).

Se define como dermatosis **localizada** cuando involucra un único segmento corporal, **diseminada** cuando involucra de 2 a 3 segmentos corporales y **generalizada** cuando involucra a todos los segmentos corporales. Con respecto a esto, observamos frecuencias similares entre subgrupos, donde lo más frecuente fue que el MP se tratara de una dermatosis diseminada (69% y 74%) (Figura 14).

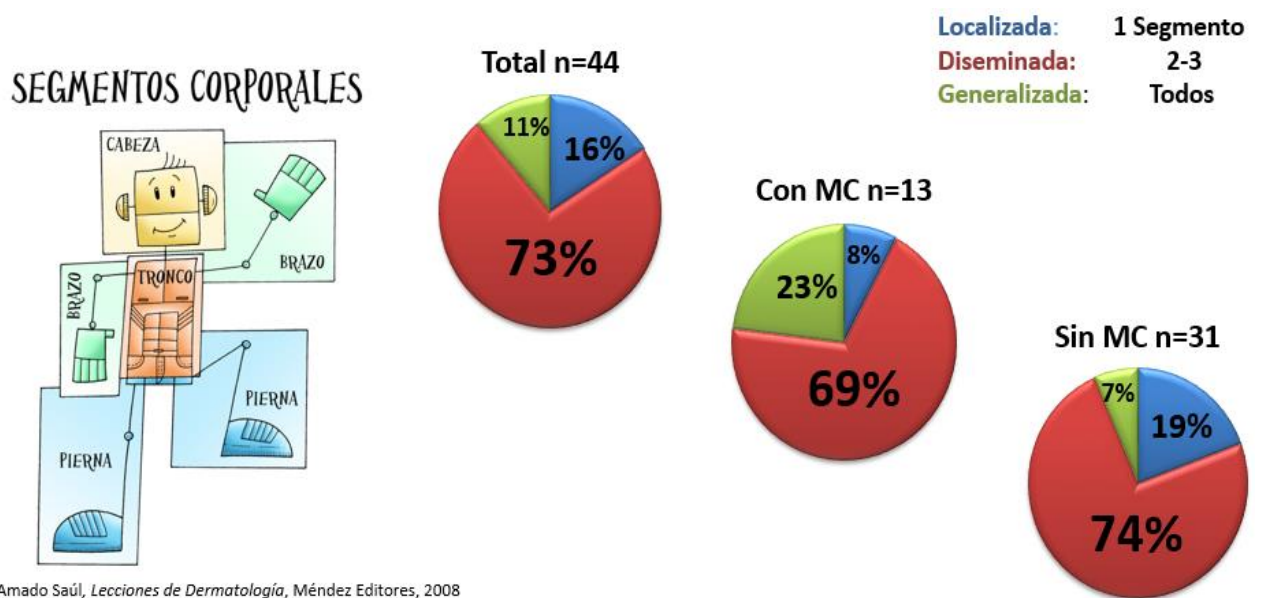


Figura 14. TIPOS DE DISTRIBUCIÓN DE LAS DERMATOSIS Y FRECUENCIA ENTRE SUBGRUPOS.

El segmento más involucrado fue el tronco (89% del grupo total, 100% en el subgrupo con MC y 84% en el subgrupo sin MC), seguido de las extremidades inferiores, (84% del grupo total, 92% en el subgrupo con MC y 84% en el subgrupo sin MC) (Figura 15).

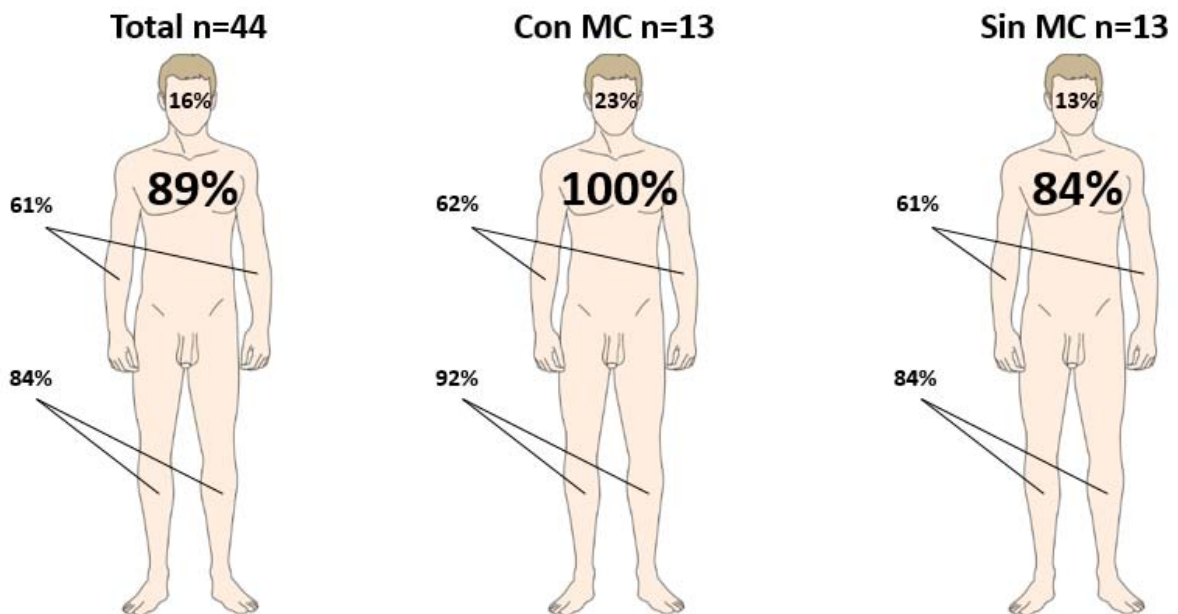


Figura 15. DISTRIBUCIÓN DEL MP POR SEGMENTO CORPORAL.

8.10. Involucro neurológico.

El sistema neurológico, similar a lo reportado en la literatura, fue el que tuvo mayor involucro en el grupo total de pacientes. Dentro de este, la discapacidad intelectual en donde se engloba retraso del desarrollo psicomotor y retraso mental fue la manifestación más frecuente (75%); las crisis convulsivas en segundo lugar (36%); la microcefalia fue la tercera (23%) y en cuarto lugar, se observó por neuroimagen, disgenesia cerebral hasta en el 9% e hipotonía también en el 9% de los pacientes.

En general, en el subgrupo de MP con MC se presentó el orden por frecuencia de estas mismas manifestaciones (92%, 46%, 39% respectivamente, y del 15% para las dos últimas manifestaciones) (Tabla 9).

Tabla 9. INVOLUCRO NEUROLÓGICO.

Manifestación	Total 36/44 82%	Con MC 12/13 92%	Sin MC 24/31 77%
Discapacidad Intelectual	33(75%)	12(92%)	21(68%)
Crisis Convulsivas	16(36%)	6(46%)	10(32%)
Microcefalia	10(23%)	5(39%)	5(16%)
Disgenesia Cerebral	4(9%)	2(15%)	2(7%)
Hipotonía	4(9%)	2(15%)	2(7%)

La manifestación aislada más frecuente fue la discapacidad intelectual, misma característica que prevaleció como la más frecuente dentro de los subgrupos con 2 o más manifestaciones neurológicas.

Entre los dos subgrupos estudiados, la mayor frecuencia la tiene el presentar 2 manifestaciones y disminuye gradualmente hasta una manifestación. En el subgrupo de MP con MC, se observa un mayor número de pacientes con 2 manifestaciones y un paciente tuvo 5 manifestaciones clínicas dentro del sistema neurológico (Figura 16)

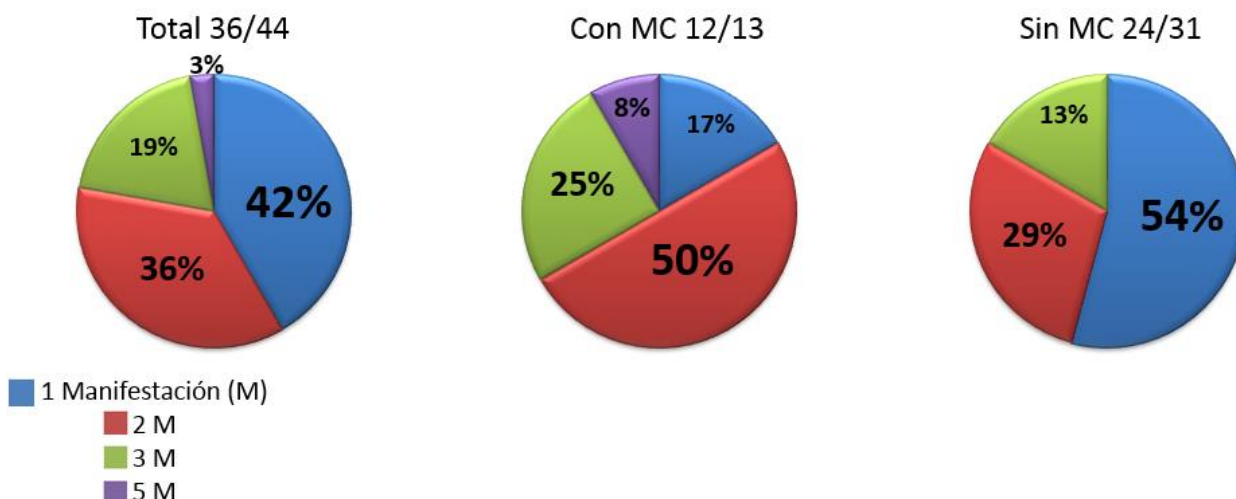


Figura 16. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ÚNICAS O MÚLTIPLES.

8.10.1. Discapacidad intelectual.

Agrupando todos los grados de discapacidad intelectual en cada subgrupo, se identificó mayor involucro porcentual en el subgrupo con MP y MC (92%) que en el subgrupo de pacientes con MP sin MC. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Al tomar en cuenta el grado de discapacidad intelectual, se observó que la discapacidad leve fue la más frecuente en el grupo total (45%), así como en los subgrupos (46 y 45% respectivamente). Al considerar subgrupos, el de MP y MC presentó con mayor frecuencia discapacidad intelectual moderada y severa en comparación con el subgrupo sin MC (Tabla 10).

Tabla 10. FRECUENCIA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL ORGANIZADO POR NIVEL DE COEFICIENTE INTELECTUAL.

Manifestación	Total 33/44 75%	Con MC 12/13 92%	Sin MC 21/31 68%
Limítrofe (CI 71-80)	3(7%)	0	3(10%)
Discapacidad Intelectual Leve (CI 51-70)	20(45%)	6(46%)	14(45%)
Discapacidad Intelectual Moderada (CI 36-50)	6(14%)	3(23%)	3(10%)
Discapacidad Intelectual Severa (CI 21-35)	4(9%)	3(23%)	1(3%)

8.11. Involucro músculo-esquelético.

El sistema músculo-esquelético fue el segundo sistema con mayor involucro en nuestro grupo de pacientes con un 57%, así como en cada subgrupo (62% y 55% respectivamente). Dentro de este sistema, la manifestación más frecuente fue la asimetría corporal, dada principalmente por sobrecrecimientos hemicorporales o segmentarios (25% en el grupo total, 8% en el subgrupo MC y 32% en el subgrupo sin MC). Salvo por la escoliosis, las hemivértebras y la displasia de cadera ordenadas en 2do, 3ero y 4to lugar de frecuencia respectivamente, el resto de manifestaciones fueron hallazgos únicos en todos los casos (Tabla 11).

Tabla 11. INVOLUCRO MÚSCULO-ESQUELÉTICO.

Manifestación	Total 25/44 57%	Con MC 8/13 62%	Sin MC 17/31 55%
Asimetría corporal	11(25%)	1(8%)	10(32%)
Escoliosis	7(16%)	4(31%)	3(10%)
Hemivértebras	3(7%)	1(8%)	2(7%)
Displasia de cadera	3(7%)	2(15%)	1(3%)
Pie plano	2(5%)	1(8%)	1(3%)
Fusión cervical	1(2%)	1(8%)	0
Pectus excavatum	1(2%)	0	1(3%)
Aumento de lordosis lumbar	1(2%)	0	1(3%)
Espina bífida oculta	1(2%)	1(8%)	0
Polidactilia postaxial	1(2%)	0	1(3%)

De forma similar a como se ha descrito previamente, en el sistema músculo-esquelético, el 84% de los pacientes presentó una única manifestación dentro de este sistema, 12% tuvo 2 manifestaciones y hasta un 4% de los pacientes afectados presentó 3 manifestaciones.

Con respecto a los subgrupos no se observaron cambios importantes con respecto a la presencia de una o dos manifestaciones. El único paciente con 3 manifestaciones, pertenece al subgrupo de MP con MC (Tabla 11 y Figura 17).

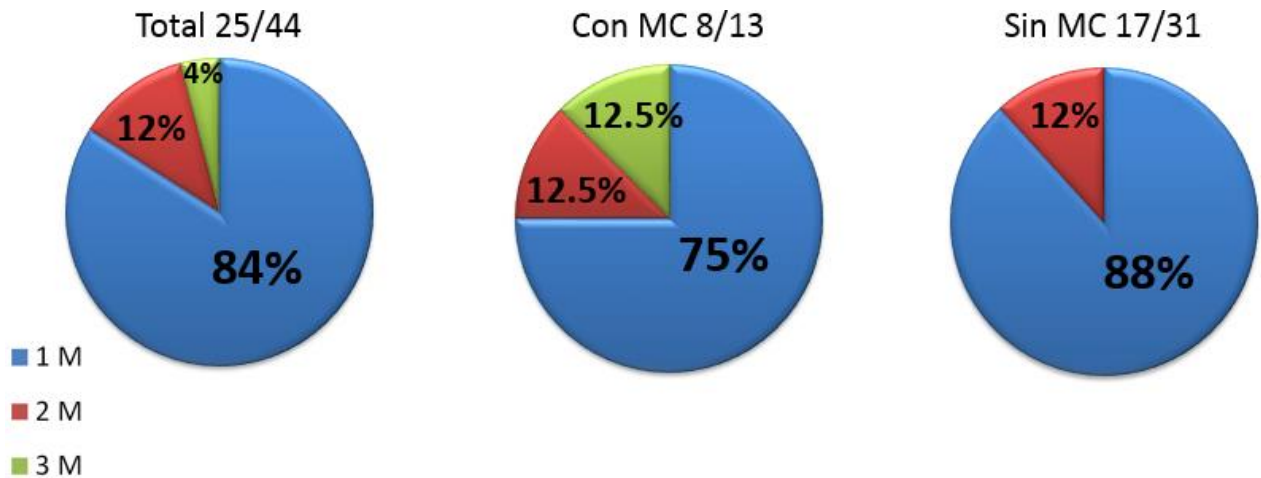
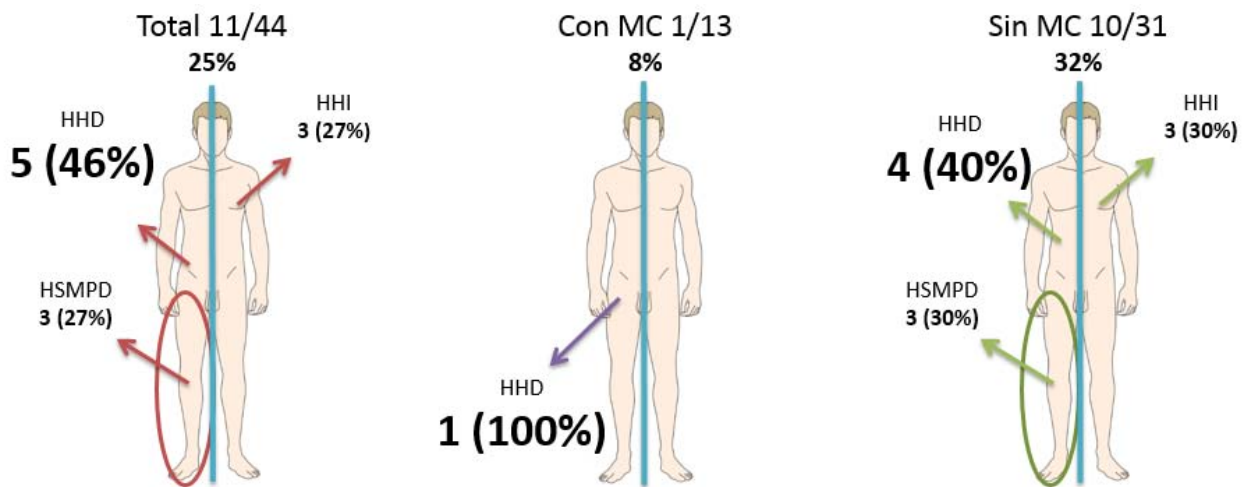


Figura 17. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS ÚNICAS O MÚLTIPLES.

8.11.1. Asimetría corporal.

A pesar de estar incluido en el rubro músculo-esquelético, nos resultó relevante comentar sobre el hallazgo de asimetría corporal, el cual es reportado en la literatura como frecuente en los pacientes con MP. La asimetría corporal fue representada por sobrecrecimientos hemicorporales y segmentarios y con respecto a la lateridad, en todos los grupos fue el lado derecho el más representado. En este caso, el subgrupo sin MC, tuvo un mayor porcentaje de pacientes involucrados (32% contra 8% respectivamente) (Figura 18). La diferencia de frecuencia entre subgrupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Se piensa que una posible explicación de este hallazgo sean mutaciones somáticas en genes de sobrecrecimiento no detectados por nuestras metodologías de análisis citogenético y molecular (FISH y microarreglos).



HHI: Hipertrofia Hemicorporal Izquierda, HHD: Hipertrofia Hemicorporal Derecha, HSMPD: Hipertrofia Segmentaria Derecha.

Figura 18. FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ASIMETRÍA CORPORAL.

8.12. Involucro endocrinológico.

En este grupo se englobaron alteraciones hormonales así como características físicas resultado de las fallas en las mismas (talla, peso y pubertad precoz) (Tabla 12).

Tabla 12. INVOLUCRO ENDOCRINOLÓGICO.

Manifestación	Total 19/44 43%	Con MC 6/13 46%	Sin MC 13/31 42%
Talla Baja	12(27%)	4(31%)	8(26%)
Talla Alta	3(7%)	0	3(10%)
Peso Bajo	10(23%)	3(23%)	7(23%)
Sobrepeso	1(2%)	1(8%)	1(3%)
Pubertad Precoz	1(2%)	0	1(3%)

En este caso, el involucro de 2 manifestaciones fue el más frecuente dentro del sistema, y fueron la talla y peso bajos los más representativos en un mismo paciente (Tabla 12 y Figura 19).

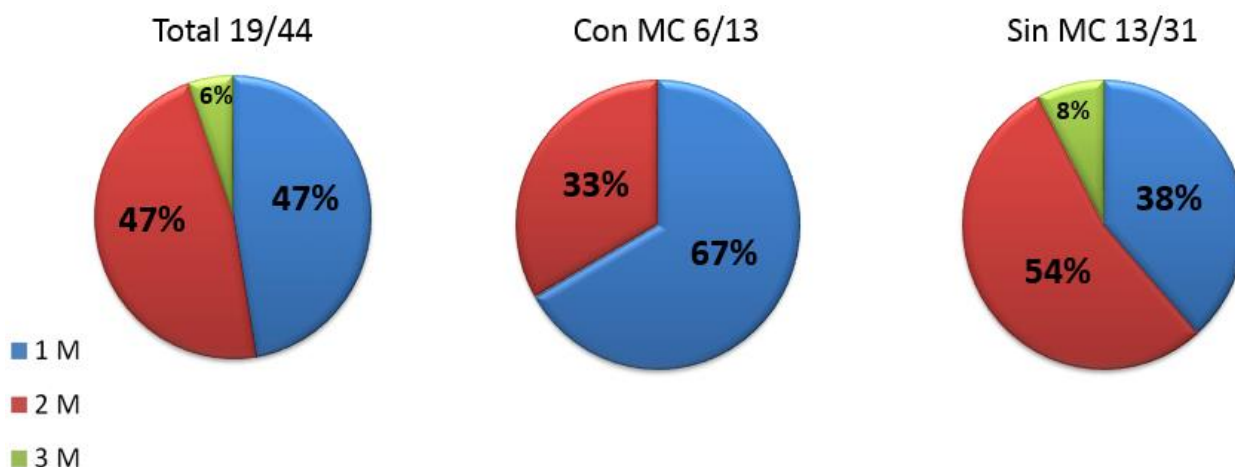


Figura 19. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS ÚNICAS O MÚLTIPLES.

8.13. Involucro oftalmológico.

Similar a lo reportado en la literatura, las alteraciones oftalmológicas fueron de las más prevalentes dentro del grupo de pacientes con MP (25%). Las alteraciones descritas son heterogéneas como se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. INVOLUCRO OFTALMOLÓGICO.

Manifestación	Total 11/44 25%	Con MC 5/13 38%	Sin MC 6/31 19%
Nano/microftalmos	3(7%)	0	3(10%)
Estrabismo	3(7%)	2(15%)	1(3%)
Coloboma	2(5%)	0	2(7%)
Catarata	2(5%)	0	2(7%)
Dacriostenosis	2(5%)	1(8%)	1(3%)
Leucoma	1(2%)	1(8%)	0
Alteración de la vía visual	1(2%)	1(8%)	0
Ptosia	1(2%)	1(8%)	0

En la mayoría de los pacientes se presentó una manifestación aislada. Es importante mencionar que todos los pacientes que presentaron por lo menos 2 manifestaciones clínicas dentro de este sistema, tuvieron incluido el espectro de malformación ano/nano/microftalmos, la cual en más del 50% de los casos aislados como sindrómicos, se asocian a otros defectos oculares como los descritos en nuestros pacientes (catarata y coloboma) (Tabla 13 y Figura 20).

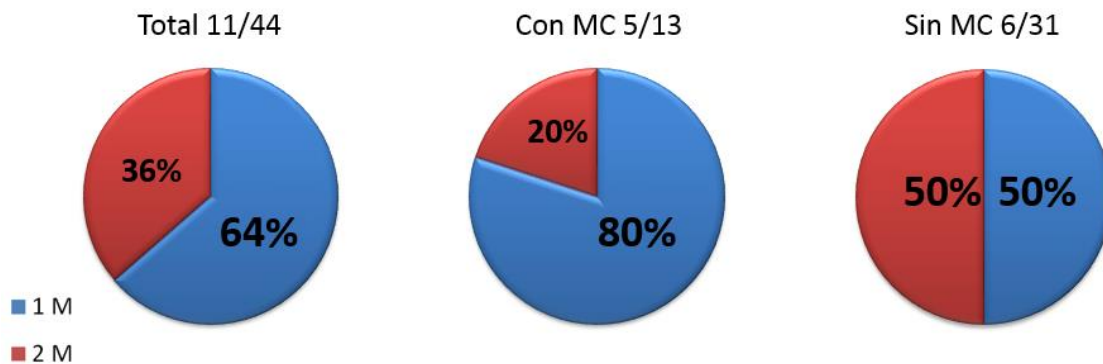


Figura 20. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS ÚNICAS O MÚLTIPLES.

8.14. Involucro audiológico.

Dentro de las manifestaciones audiológicas se encontró como única manifestación a la hipoacusia. Se presentó en 7 pacientes en un rango desde superficial a profunda (4 contra 3 respectivamente) de los cuales 4 fueron unilaterales y 3 bilaterales. Nuevamente se presenta una mayor frecuencia y severidad en el subgrupo con MC

(Tabla 14). Las diferencias entre subgrupos resultaron estadísticamente significativas ($p=0.004$).

Tabla 14. INVOLUCRO AUDIOLÓGICO.

Manifestación	Total 7/44 16%	Con MC 5/13 38%	Sin MC 2/31 7%
Hipoacusia	7(16%)	5(38%)	2(7%)

8.15. Involucro génito-urinario.

La manifestación más frecuente fue la criptorquidia, seguida de las hipospadias y un único representante de hipoplasia de labios mayores. Estas manifestaciones podrían englobarse en alteraciones de la diferenciación de la placa genital en ambos sexos (Tabla 15). Solo un paciente dentro del subgrupo sin MC presentó 2 manifestaciones clínicas dentro de este sistema.

Tabla 15. INVOLUCRO GENITO-URINARIO.

Manifestación	Total 7/44 16%	Con MC 1/13 8%	Sin MC 6/31 19%
Criptorquidia	4(9%)	1(8%)	3(10%)
Hipospadias	2(5%)	0	2(7%)
Hipoplasia labios mayores	1(2%)	0	1(3%)

8.16. Involucro digestivo.

El tipo de alteración digestiva no permite ordenarlas a todas en un solo grupo fisiopatológico. Las dos patologías descritas en este sistema son la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y la malformación ano rectal alta (MARA). 14% de los pacientes tienen alteraciones en este sistema, siendo más frecuente en el subgrupo con MC, lo cual coincide con lo reportado en la literatura (Tabla 16). Cada paciente afectado tuvo una única manifestación dentro de este sistema. Las diferencias entre ambos subgrupos resultaron estadísticamente significativas ($p=0.016$).

Tabla 16. INVOLUCRO DIGESTIVO.

Manifestación	Total 6/44 14%	Con MC 4/13 31%	Sin MC 2/31 7%
ERGE	5(11%)	4(31%)	1(3%)
MARA	1(2%)	0	1(3%)

8.17. Involucro cardiológico.

Únicamente se describieron 3 pacientes con cardiopatía congénita en el subgrupo sin MC y ningún paciente en el otro subgrupo. Las cardiopatías descritas fueron muy variadas desde un punto de vista anatómico y embriológico (comunicación interauricular, tetralogía de Fallot y estenosis aórtica subvalvular). Cada paciente afectado tuvo una única manifestación dentro de este sistema (Tabla 17).

Tabla 17. INVOLUCRO CARDIOLÓGICO.

Manifestación	Total 3/44 7%	Con MC 0/13 0%	Sin MC 3/31 10%
Comunicación interauricular	1(2%)	0	1(3%)
Tetralogía de Fallot	1(2%)	0	1(3%)
Estenosis aórtica subvalvular	1(2%)	0	1(3%)

8.18. Involucro respiratorio.

Las patologías descritas en 2 pacientes del subgrupo sin MC, fueron síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS) e hipertensión pulmonar (Tabla 18). Cada paciente afectado tuvo una única manifestación dentro de este sistema.

Tabla 18. INVOLUCRO RESPIRATORIO.

Manifestación	Total 2/44 5%	Con MC 0/13 0%	Sin MC 2/31 6%
SAHOS	1(2%)	0	1(3%)
Hipertensión Pulmonar	1(2%)	0	1(3%)

8.19. Involucro renal.

El sistema renal fue el que presentó menor involucro en ambos grupos. Ninguno de los grupos presentó un paciente con sintomatología renal o ultrasonido abdominal que demostrara alteración en este nivel.

9. DISCUSIÓN

A pesar de que el MP es una enfermedad poco frecuente, la alta prevalencia de manifestaciones clínicas en diversos aparatos y sistemas, requiere que la entidad sea descrita de manera detallada, con la finalidad de poder caracterizar con mayor precisión el amplio abanico de alteraciones a nivel de fenotipo en un paciente afectado. A la fecha, tanto a nivel clínico como citogenético, este trabajo es la revisión más extensa de pacientes con MP descrito en la literatura. Con este antecedente, se ha hecho énfasis en definir y desglosar a detalle las manifestaciones clínicas y citogenéticas en los pacientes estudiados y poder complementar lo reportado previamente. La revisión previa de los casos reportados, nos permitió contar con un marco teórico real en cuanto a las proporciones, frecuencias y sistemas involucrados en los pacientes y tomarlo como punto de partida para nuestras comparaciones.

Las manifestaciones clínicas en pacientes con MP, son muy variadas y el tipo así como la severidad, dependerá del tipo de alteración genética presente (o si no existe alteración genética), el porcentaje de células con la alteración y la distribución de este cambio en determinados tejidos. A nivel clínico, además de presentarse el MP como rasgo predominante en la mayoría de los pacientes, hasta un 90% presentaron manifestaciones clínicas extra-cutáneas asociadas al sistema neurológico como el más afectado, seguido por el músculo-esquelético y el oftalmológico.

Como ya se ha mencionado, del 30-60% de los pacientes con MP presentan alteraciones cromosómicas^{64,65}. En nuestro trabajo, la frecuencia de AC fue del 29.5%, muy cercana al rango reportado en estudios previos. Al igual que lo reportado en la literatura, existe un amplio espectro de anormalidades citogenéticas que ha sido reportado para MP, las cuales incluyen mixoploidías, aneuploidías, deleciones, inserciones y translocaciones (principalmente X;autosoma) entre otras, siendo en nuestro caso las aneuploidías, anillos, deleciones y translocaciones lo más encontrado. Se ha observado que los cromosomas X, 8, 13, 14, 18 y 22, se involucran de manera frecuente en estas alteraciones^{8, 53, 64, 66, 67}, lo cual coincide con nuestros resultados.

La idea de comparar subgrupos con MP y MC vs. MP sin MC, suponía que la presencia de alteraciones cromosómicas como base de cambios genéticos en estos pacientes, se asociaría en primer lugar con una mayor distribución de las regiones con pigmentación alterada en el cuerpo, con una mayor severidad en las manifestaciones clínicas, así como con un involucro de más sistemas afectados en el mismo paciente.

El MP a nivel dermatológico (genodermatosis), se comportó principalmente como una dermatosis diseminada, lo cual apoya lo reportado en la literatura, en donde la presencia de MC en pacientes con MP se asocia a un mayor involucro y severidad en

los sistemas involucrados. Con respecto a la afección en el sistema neurológico, en el subgrupo con MC, la discapacidad intelectual moderada y severa fue lo más reportado, lo que se podría relacionar para lo esperado al tener AC; además resulta relevante recordar que para este sistema, un paciente de este subgrupo, presentó 5 manifestaciones dentro del mismo, lo cual también podría asociarse a la presencia de aberraciones cromosómicas. En este paciente, se encontró una translocación sexocromosoma-autosoma: 46,X,t(X;22)(p11;q13.3); este tipo de translocaciones son hallazgos frecuentes en pacientes con MP⁸ y en particular entre los mismos cromosomas se ha reportado en dos trabajos previos^{8,64}. A pesar de que la alteración es aparentemente balanceada, se asocia a dismorfias, discapacidad intelectual, así como con alteraciones pigmentarias, como en los casos reportados. Una de las teorías que pretende explicar estas características, es una inactivación sesgada del cromosoma X normal como mecanismo celular para preservar la vida, sacrificando la dosis de los genes en el cromosoma X que escapan a la inactivación del mismo^{4, 29}. Otra se apoya en el efecto de posición (variegación) que cambia las características transcripcionales de las regiones involucradas^{4, 29}. La última situación a considerar sería la presencia de genes afectados que se asocien con algunas de las características presentes en el paciente⁸.

En cuanto a las manifestaciones músculo-esqueléticas, la asimetría corporal fue una de las características más frecuentes en nuestra población (25%), característica que también se reporta como frecuente en los casos de la literatura^{43, 47, 57, 58, 59, 60, 61}. La causa de la asimetría, se ha asociado con una posible distribución no equilibrada de la línea celular anormal en la masa celular interna o en el embrión en estadios tempranos del desarrollo⁵³. Sin embargo, es de llamar nuestra atención que la frecuencia de pacientes afectados, resultó mayor en el subgrupo de pacientes sin MC (32% vs. 8%). Una posible explicación a este hallazgo es que en este subgrupo, la causa de la asimetría podría ser resultado de un cambio genético, no detectado por citogenética convencional, como mutaciones puntuales en algún gen relacionado con sobrecrecimiento. Este dato resultó ser interesante, por lo que se considera que el estudio de este grupo de pacientes, es de suma importancia para conocer que tipo de alteración se asocia con esta manifestación. La escoliosis fue la segunda manifestación más frecuente dentro del sistema músculo-esquelético, manifestación también reportada como frecuente en la literatura^{53, 59, 60, 61}. Es importante recordar que en este grupo se incluyeron peso y talla bajos como manifestaciones endocrinológicas, lo que se ha justificado al considerar que estos datos medibles son reflejo de una organización y respuesta hormonal a estímulos genéticos y ambientales. En el desglose de alteraciones, la talla baja fue la manifestación más frecuente en el grupo total de pacientes, que se comparte con los casos previamente reportados^{43, 47, 53, 57, 58, 59, 60, 61}. La presencia recurrente de esta manifestación en el subgrupo sin MC, podría ser resultado de la presencia de padecimientos independientes al diagnóstico de MP.

A pesar de que las alteraciones oftalmológicas no fueron una manifestación frecuente, fue el 4to sistema con mayor involucro en nuestros pacientes y el 3ero reportado en la literatura^{59, 60, 61, 63}. El espectro Ano/Nano/Microftalmos fue la manifestación más frecuente y es importante mencionar que >50% de los pacientes que presentan esta tipo de alteración, independientemente de que se trate de un defecto congénito aislado o sindromático, presentan una malformación oftalmológica asociada (coloboma y catarata son las más frecuentes), lo que implicaría que estas alteraciones también se presenten de manera frecuente, resultado de su asociación a la manifestación principal (Ano/Nano/Microftalmos). La hipoacusia no reportada como frecuente en la literatura, fue preponderante en el grupo de pacientes analizados en este trabajo. Asociado a otros sistemas como manifestaciones poco frecuentes estuvieron la criptorquidia (reportada en casos previos⁶¹), la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y cardiopatía congénita.

De manera global, las descripciones que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) asociadas a un mayor involucro en el subgrupo de pacientes con MC, fueron el involucro multisistémico, la discapacidad intelectual, audiológico y digestivo, mientras que la única descripción significativa que estuvo asociada a un mayor involucro en el subgrupo de pacientes sin MC fue la asimetría corporal. Cabe resaltar que aunque se decidió obtener mediante pruebas estadísticas las diferencias en frecuencia de las manifestaciones clínicas entre subgrupos, el objetivo del trabajo fue la descripción detallada de dichas manifestaciones en cada uno de los subgrupos, por lo que aunque las diferencias no resultaron significativas en todos los rubros desglosados, no les resta importancia y podría ser consecuencia del número de pacientes analizados, limitante obvia por la poca frecuencia de la enfermedad a nivel mundial.

Aunque no se conoce con certeza el modelo celular de los patrones de pigmentación característicos del MP, se ha teorizado que por un efecto de dosis (monosomías funcionales o estructurales), así como la disrupción de un gen encargado de la pigmentación (>76 genes a lo largo de todo el genoma), se podría explicar el fenotipo, dado que hasta el 88% de los pacientes reportados en la literatura tienen un involucro cromosómico en loci de diversos genes de pigmentación⁸.

Por otro lado, ya que existen presentaciones de síndromes monogénicos en mosaico reportados en la literatura (Rasopatías, distrofia muscular de duchenne, hemofilia, marfan, Cornelia de lange) y que recientemente se han identificado mutaciones en mosaico como causales de diferentes síndromes de sobrecrecimiento localizado y asimétrico (CLOVES, FAVA, Klippel Trenaunay, Proteus y malformaciones linfáticas entre otras), cuyo sustrato es una mutación que involucra una molécula de regulación de crecimiento celular, resultaría evidente pensar que la asimetría corporal, se asocie con mutaciones en mosaico de genes relacionados con regulación del crecimiento celular^{8, 77}. De la misma forma, la alta densidad de genes encargados del

neurodesarrollo a lo largo de todo el genoma, implicaría que cualquier desbalance tiene una alta posibilidad de comprometer el desarrollo estructural o funcional de este sistema.

Como punto final de este trabajo y considerando los datos bibliográficos que se tienen en este grupo de pacientes, junto con nuestros hallazgos (tipo de involucro y frecuencia con la que se presenta en una determinada población de estudio), se ha propuesto el diseño de un algoritmo de abordaje y seguimiento para una mejor evaluación y manejo de los pacientes con el diagnóstico de MP (Tabla 20).

Tabla 19. ALGORITMO DE EVALUACIÓN Y MANEJO DE PACIENTES CON MP.

Cita de Valoración	Cita de Primera Vez	Seguimiento
<input type="checkbox"/> Historia Clínica Completa	<input type="checkbox"/> Actualización de Historia Clínica	<input type="checkbox"/> Genética
<input type="checkbox"/> Antropometría	<input type="checkbox"/> Antropometría	<input type="checkbox"/> Dermatología
<input type="checkbox"/> Exploración Física	<input type="checkbox"/> Exploración Física	<input type="checkbox"/> Neurología
<input type="checkbox"/> Asesoramiento	<input type="checkbox"/> Entrega De Resultados	<input type="checkbox"/> Ortopedia
<input type="checkbox"/> Cariotipo 3 Tejidos	<input type="checkbox"/> Asesoramiento	<input type="checkbox"/> Endocrinología
<input type="checkbox"/> EEG	<input type="checkbox"/> Estudios Complementarios	<input type="checkbox"/> Audiología
<input type="checkbox"/> RMN o TAC	<input type="checkbox"/> Interconsultas : (Neurología, Ortopedia, Endocrinología, Audiología, Oftalmología)	<input type="checkbox"/> Oftalmología
<input type="checkbox"/> Serie de Columna AP y Lateral		<input type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Potenciales Evocados Auditivos		

Cita de valoración: La cual debe incluir una genealogía e historia clínica completa, con un interrogatorio intencionado y dirigido de los antecedentes de relevancia descritos en la literatura y este trabajo. La exploración física detallada y dirigida a la búsqueda de las manifestaciones más prevalentes en estos pacientes, las cuales ayuden a justificar nuestras intervenciones y estudios a solicitar. El asesoramiento genético previo a la solicitud de estudios y valoraciones a solicitar. La solicitud de cariotipo en 3 tejidos: sangre periférica, piel clara y oscura, estudios de imagen y gabinete para identificar o descartar alteraciones en los principales sistemas afectados en los pacientes con MP.

Cita de Primera Vez: Revaloración y actualización de la historia clínica, antropometría y exploración física con la intención de identificar hallazgos que pudieran haber pasado por alto en la cita previa, así como iniciar el seguimiento de las principales alteraciones en estos pacientes. Entrega de resultados y explicación de los mismos y en base a esto, considerar ampliar estudios citogenéticos y/o moleculares, ya sea para caracterizar completamente alteraciones detectadas o ampliar la búsqueda de mosaico con técnicas moleculares. Las interconsultas señaladas en el algoritmo, son las valoraciones mínimas que requieren los pacientes, pueden justificarse las de otras especialidades si los datos clínicos lo sustentan.

Seguimiento: Multidisciplinario con la finalidad de descartar las principales alteraciones y complicaciones en los pacientes con MP.

10. CONCLUSIONES

El mosaicismo pigmentario es una enfermedad muy heterogénea en cuanto a las manifestaciones clínicas y a las alteraciones genéticas. A pesar de que el hallazgo de mosaico cromosómico no ha permitido en todos los casos obtener una correlación genotipo-fenotipo, el poder definir el tipo de alteraciones cromosómicas en los pacientes que las presentan, ayudará a una mejor caracterización de las manifestaciones clínicas en los pacientes afectados.

La evaluación, abordaje, manejo y seguimiento de los pacientes con MP, por lo menos debe incluir una historia clínica completa, antropometría, exploración física detallada con estudios de imagen (Electroencefalograma, Neuroimagen, potenciales evocados auditivos, Serie de Columna Completa), análisis citogenético en tres tejidos y en un amplio número de metafases, así como la valoración de un equipo multidisciplinario, siempre dirigido por un especialista en genética que coordine el proceso diagnóstico y seguimiento para al final realizar un adecuado asesoramiento genético.

Tomando en cuenta que igual a lo reportado en la literatura, los cuatro sistemas con mayor frecuencia de involucro en el grupo estudiado, fueron el neurológico, músculo-esquelético, endocrinológico y oftalmológico, se podría considerar, que para poder

delinear el fenotipo del paciente con MP, se prevén alteraciones frecuentes en estos sistemas.

Al aportar la serie de pacientes con MP mas grande reportada hasta ahora, se contribuye de manera importante a:

- 1) Delinear de manera más precisa el fenotipo de enfermedades ya descritas o conocer nuevas entidades asociadas a mosaicismo.
- 2) Caracterizar de manera mas certera a nivel clínico y citogenético a los pacientes con MP, lo cual contribuirá a obtener un diagnóstico definitivo, conocer su etiología y ofrecer un mejor asesoramiento genético.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Kousak S, Mendes M, Costa I. *Cutaneous mosaicisms: concepts, patterns and classifications*. An Bras Dermatol. 2013; 88(4):507-17.
2. Biesecker L, Spinner N. *A genomic view of mosaicism and human disease*. Nat Rev Genet. 2013; 14(5): 307-20.
3. Lupski J. Genome mosaicism - one human, multiple genomes. Genetics. 2013; 341: 358-59.
4. Sun BK, Tsao H. *X-Chromosome inactivation and skin disease*. J invest Dermatol. 2008; 128: 2753-59.
5. Laurentino S, et al. *Epigenetic germline mosaicism in infertile men*. Hum Mol Genet. 2014; 21: 1-10.
6. Dumitresco C, Collines M. *McCune-Albright syndrome*. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3: 12.
7. Siegel D, Sybert V. *Mosaicism in genetic skin disorders*. Pediatr Dermatol. 2006; 23(1): 87-92.
8. Taibjee S, Bennett D, Moss C. *Abnormal pigmentation in hipomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes*. Br J Dermatol. 2004; 151: 269-82.
9. Vijg J. *Somatic mutations, genome mosaicism, cancer and aging*. Curr Opin Genet Dev. 2014; 26C:141-49.
10. Vreeburg M, Van Steensel M. *Genodermatoses caused by genetic mosaicism*. Eur J Pediatr. 2012; 171: 1725-35.
11. Cohen A, Wilson S, Trinh J, Ye X. *Detecting somatic mosaicism: considerations and clinical implications*. Clin Genet. 2014; 10: 1-9.
12. Frank J, Happle R. *Cutaneous mosaicism: right before our eyes*. J Clin Invest. 2007; 117(5) 1216- 19.
13. Davis B, Candotti F. *Mosaicism - switch or spectrum?* PLOS Genetics. 2010; 330: 48-49.
14. Rudolf Happle. *Mosaicism in human skin*. Germany, Verlag Berlin Heidelberg. Springer. 2014.
15. Lai-Cheong J, McGrath J, Uitto J. *Revertant mosaicism in skin: natural gene therapy*. Trends Mol Med. 2011; 17(3): 140-48.
16. Liehr T, et al. *Clinical impact of somatic mosaicism in cases with small supernumerary marker chromosomes*. Cytogenet Genome Res. 2013; 139(3): 158:63.
17. Conlin L, et al. *Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis*. Hum Mol Genet. 2010; 19(7): 1263-75.
18. Los F, Van Opstal D, Van Den Berg C. *The development of cytogenetically normal, abnormal and mosaic embryos: a theoretical model*. Hum Reprod Update. 2004; 10(1): 79-94.
19. Nagaoka S, Hassold T, Hunt P. *Human aneuploidy: Mechanisms and new insights onto an age-old problem*. Nat Rev Genet. 2012; 13: 493-504.
20. Novik V, et al. *The accuracy of chromosomal microarray testing for identification of embryonic mosaicism in human blastocysts*. Mol Cytogenet. 2014; 7:18.
21. Van Echten-Arends J, et al. *Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systemic review*. Hum Reprod Update. 2011; 17(5): 620-27.
22. Ledbetter D. *Chaos in the embryo*. Nat Med. 2008 Mayo; 14(5): 490-91.
23. Fragouli E, et al. *The origin and impact of embryonic aneuploidy*. Human Genet. 2013; 132: 1001-13.
24. Youssoufian H, Pyeritz R. *Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans*. Nat Rev Genet. 2002; 3(10): 748-58.
25. Holland A, Cleveland D. *Losing balance: the origin and impact of aneuploidy in cancer*. EMBO. 2012; 12(6): 501:14.
26. Rodríguez-Santiago B, et al. *Mosaic uniparental disomies and aneuploidies as large structural variants of the human genome*. Am J Hum Genet. 2010; 87: 129-38.

27. Vanneste E, et al. *Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos*. Nat Med. 2009; 15(5): 577-83.
28. Taylor H, et al. *The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans*. Hum Reprod Update. 2014; 20: 571-81.
29. Harper JC, et al. *Mosaicism of autosomes and sex chromosomes in morphologically normal monospermic preimplantation human embryos*. Prenat Diagn. 1995; 15:41-49.
30. Daphnis DD, et al. *Analysis of the evolution of chromosome abnormalities in human embryos from day 3 to 5 using CGH and FISH*. Mol Hum Reprod. 2008; 14:117-25.
31. Rubio C, et al. *Impact of chromosomal abnormalities on preimplantation embryo development*. Prenat Diagn. 2007; 22: 748-56.
32. Mertzaniidou A, et al. *Microarray analysis reveals abnormal chromosomal complements in over 70% of 14 normally developing human embryos*. Human Reprod. 2013; 28:256-64.
33. Liu J, et al. *DNA Microarray reveals that high proportions of human blastocysts from women of advanced maternal age are aneuploidy and mosaic*. Biol Reprod. 2012; 87(6): 148, 1-9.
34. Griffin DK, et al. *Cytogenetic analysis of spontaneous abortions: comparison of techniques and assessment of the incidence of confined placental mosaicism*. Am J Med Genet. 1997; 72: 297-301.
35. Knouse K, Wu J, Whittaker C, Amon A. *Single cell sequencing reveals low levels of aneuploidy across mammalian tissues*. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111(37): 13409-14.
36. Steven L. Gersen, Martha B. Keagle, *The principle of clinical cytogenetics*. USA, New York. Springer. 2013.
37. Montaudié H, Bertolotto C, Ballotti R, Passeron T. *Fisiología del Sistema pigmentario. Melanogenesis*. EMC Dermatol. 2014; 48(1): 1-11.
38. Aguado G, et al. *Protocolo diagnóstico de las alteraciones de la pigmentación*. Medicine. 2014; 11(48):2868-73.
39. Amado Saúl. *Lecciones de Dermatología*. México D.F. Méndez Editores. 2008.
40. Passeron T. *Trastornos pigmentarios*, EMC – Tratado de Medicina. 2012; 16(1): 1-10.
41. Morand J, Lightburne E, *Dermatología de la piel genéticamente hiperpigmentada*. EMC Dermatol. 2009; 43(4): 1-17.
42. Itin P, Burger B. *Mosaic manifestations of monogenic skin diseases*. J Deu Dermatol. 2009; 7: 744-48.
43. Cohen J 3rd, Shahrokh K, Cohen B. *Analysis of 36 cases of blaschkoid dyspigmentation: Reading between the lines of Blaschko*. Pediatr Dermatol. 2014; 31(4): 471-76.
44. Kuster W, König A. *Hypomelanosis of Ito: No entity, but a cutaneous sign of mosaicism*. Am J Med Genet. 1999; 85(4): 109-15.
45. Blaschko A. *Die Nervenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut*. Beilage zu den Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, VII. Congress Zu Breslau im Mai 1901. Wien und Leipzig, Braumüller.
46. Molho-Pessach V, Schaffer JV. *Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism*. Clin Dermatol. 2011; 29(2): 205-25.
47. Ruggieri M. et al. *Pigmentary mosaicism, subcortical band heterotopia, and brain cystic lesions*. Pediatr Neurol. 2009; 40(5):383-86.
48. Frank S. *Somatic mosaicism and disease*. Curr Biol. 2014; 24(12): 577-81.
49. Devillers C, et al. *Hypomelanosis of Ito: Pigmentary mosaicism with immature melanosome in keratinocytes*. Int J Dermatol. 2011; 50: 1234-39.
50. Minic S, Trpinac D, Obradovic M. *Blaschko line analogies in the central nervous system: A hypothesis*. Med Hypotheses. 2013; 81(4): 671- 74.
51. Khurana A, Singal A, Pandhi D. *Hypomelanosis of Ito and multiple naevoid hypertrichosis: Rare cutaneous mosaicism*. Australas Dermatol. 2014; 55(2): 29-32.

52. Lipsker D, Lenormand C. *Classification of polygenic inflammatory diseases distributed along the lines of Blaschko*. *Dermatology*. 2009; 219: 99-101.
53. Woods C, Bankier A, Curry J, Sheffield L, Stanley S, Smith K, Voullaire L, Wellesley D. *Asymmetry and skin pigmentary anomalies in chromosome mosaicism*. *J Med Genet*. 1994; 31: 694-701.
54. Di Lernia V. *Linear and Whorled hypermelanosis*. *Pediatr Dermatol*. 2007; 24(3): 205-10.
55. Marauni A, et al. *Diffuse linear and whorled nevoid hypermelanosis in a newborn*. *J Pediatr*. 2012; 160: 171.
56. Nehal K, Pebenito R, Orlow S. *Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along lines of Blaschko*. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1167-70.
57. Chen Harold, *Atlas of Genetic diagnosis and counseling*. Germany, Verlag Berlin Heidelberg. Springer. 2012.
58. Quigg M, Rust R, Liller J. *Clinical findings of the phakomatoses: Hypomelanosis of Ito*. *Neurology*. 2006; 66(12): 45.
59. Pascual-Castroviejo I, et al. *Neurocutaneous disorders: phakomatoses and hamartoneoplastic syndrome*. Verlag, Vienna, New York: Springer. 2008:363-85.
60. Pascual-Castroviejo I, et al. *Hypomelanosis of Ito: neurological complications in 34 cases*. *Can J Neurol Sci*. 1988; 15:124-29.
61. Ruggieri M, Pavone L. *Hypomelanosis of Ito: Clinical syndrome or just Phenotype?* *J Child Neurol*. 2000; 15: 635-44.
62. Ruiz-Maldonado R, Toussaint S, Tamayo L, Del Castillo V. *Hipomelanosis of Ito: Diagnostic criteria and report of 41 cases*. *Pediatr Dermatol*. 1992; 26: 763-68.
63. Siegel D, Sybert V. *Understanding aneuploidy*. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22(3): 270-75.
64. Sybert V, Pagon R, Donlan M, Bradley CM. *Pigmentary abnormalities and mosaicism for chromosomal aberration: association with clinical features similar to hipomelanosis of Ito*. *J Pediatr*. 1990; 116: 581-86.
65. Lenzini E, Bertoli P, Artifoni L, Battistella PA, Baccichetti C, Peserico A. *Hypomelanosis of Ito: involvement of chromosome aberrations in this syndrome*. *Ann Genet*. 1991; 34(1): 30-32.
66. Thomas I, Frias J, Cantu E, Lafer C, Flannery D, Graham J. *Association of pigmentary anomalies with chromosomal and genetic mosaicism and chimerism*. *Am J Hum Genet*. 1989; 45: 193-205.
67. Moss C. *Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: The Ectodermal origin of Blaschko Lines*. *Am J Med Genet*. 1999; 85: 330-33.
68. Liehr T, et al. *Somatic mosaicism in cases with small supernumerary marker chromosomes*. *Curr Genomics*. 2012; 11: 432-439.
69. Hook E. *Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90, 95, and 99% confidence limits and comments on use*. *Am J Human Genet*. 1977; 29: 94-97.
70. Ballif B, et al. *Detection of low-level mosaicism by Array CGH in routine diagnostic specimens*. *Am J Med Genet*. 2006; 140(A): 2757-67.
71. Cheung S, et al. *Microarray-based CGH detects chromosomal mosaicism not revealed by conventional cytogenetics*. *Am J Med Genet*. 2007; 143A(15): 1679-86.
72. Bug S, et al. *Diagnostic utility of novel combined arrays for genome-wide simultaneous detection of aneuploidy and uniparental isodisomy in losses of pregnancy*. *Mol Cytogenet*. 2014; 7:43.
73. Jacobs K, et al. *Low-grade chromosomal mosaicism in human somatic and embryonic stem cell populations*. *Nat Commun*. 2014; 27(5): 1-10.
74. Battaglia P, et al. *Cytogenetic follow-up of chromosomal mosaicism detected in first-trimester prenatal diagnosis*. *Prenat Diagn*. 2014; 34: 739-47.

75. Markello T, et al. *Sensitive quantification of mosaicism using high density SNP array and the cumulative distribution function*. Mol Genet Metabol. 2012; 105(4): 665-71.
76. K. Phelan, H.E. McDermid. *The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-Mcdermid Syndrome)*. Mol Syndromol. 2011; 2:186-201.
77. Campbell I, et al. *Somatic mosaicism: implications for disease and transmission genetics*. Cell. 2015; 31(7): 382-92.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Rubro	Periodo
Revisión de expedientes	Marzo 2014 a Febrero 2015
Redacción de marco teórico	Marzo 2015 Agosto 2015
Redaccion de resultados	Agosto 2015 a Marzo 2016
Análisis estadístico	Agosto 2015 a Marzo 2016
Redacción de discusión	Agosto 2015 a Marzo 2016
Redacción de conclusiones	Agosto 2015 a Marzo 2016

13. ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES EN PACIENTES CON MOSAICISMO PIGMENTARIO

Se invita a su hijo (a) a participar en este estudio de investigación para lo cual es necesario que Usted decida si su hijo (a) participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Para buscar alteraciones en los cromosomas (material donde se encuentran los genes) en las células de la piel y la sangre de pacientes con enfermedades que afectan la pigmentación de la piel como es el caso de su hijo(a).

¿En qué consiste el estudio?

Se tomará una muestra de sangre de 7 mL (aproximadamente una cucharada sopera) dos muestras de piel de 4mm cada una, una se obtendrá de de piel clara y otra de una zona de piel oscura. Los linfocitos que son un tipo de células de la sangre se pondrán en cultivo. La piel también se pondrá en un cultivo y se separarán un tipo de células que se llaman fibroblastos. Tanto de los linfocitos como de los fibroblastos obtendremos los cromosomas para analizarlos con un microscopio y buscar alteraciones en su número o en su estructura.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pacientes con pigmentación irregular de la piel (manchas) en quienes el médico dermatólogo y el genetista piensen que se trata de un “mosaicismo pigmentario”.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

Pacientes que aunque tengan alteraciones en la pigmentación de la piel, no tengan el patrón característico de distribución de las “manchas” o bien que tengan la distribución característica pero cursen con lesiones que estén relacionadas con otras enfermedades a criterio del médico dermatólogo o genetista. Tampoco podrán participar aquellos pacientes en los que por alguna razón médica no se puedan tomar las muestras de sangre o piel.

¿Qué se le pedirá a su hijo que haga?

Se le pedirá a su hijo que permita la obtención de una muestra de sangre y que permita se le realicen las biopsias de piel una vez que usted haya firmado este formato de consentimiento.

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Todos los gastos del estudio serán patrocinados por fondos obtenidos del gobierno federal. Usted no pagará ningún costo relacionado con este estudio pero deberá seguir pagando las cuotas relacionadas con su tratamiento médico de acuerdo a su clasificación socioeconómica. Tampoco recibirá Usted o su hijo remuneración económica por su participación.

¿Qué efectos indeseables pueden pasarme (pasar a su hijo) al participar en el estudio?

Las personas que tomarán las muestras cuentan con el entrenamiento y experiencia necesaria para realizar los procedimientos, bajo todas las medidas de seguridad, como son el uso de equipo estéril y desechable. La sangre se obtendrá mediante punción con aguja y jeringa estéril. Las molestias relacionadas con la obtención de la sangre son generalmente dolor leve en el sitio de punción y en muy raras ocasiones la formación de un moretón o una infección leve de la piel. La toma de biopsia se realiza con anestesia local. Las molestias relacionadas con la obtención de las biopsias de piel son momentáneas por el ardor de la anestesia, aproximadamente de 5 segundos. Las complicaciones posibles, muy poco frecuentes son:

1. Dolor e inflamación local
2. Infección en el sitio de obtención de la piel
3. Dehiscencia del material de sutura con el que se cierra la piel

¿Qué debo hacer en caso de que tenga (tenga mi hijo) alguna molestia?

Usted podrá acudir al servicio de urgencias o con el médico que le tomó la muestra en caso de cualquier efecto indeseable relacionado con las muestras de sangre y piel que se le tomen a su hijo(a). La Dra. Victoria Del Castillo Ruiz, jefe del Departamento de Genética Humana del INP, está disponible de lunes a viernes de 8 a 16 horas en el teléfono 10 84 09 00 ext. 1331 y la Dra. Carola Durán McKinster, jefe del Servicio de Dermatología, está disponible de lunes a viernes de 8 a 15 horas en el teléfono 10 84 55 28.

¿Qué beneficio puedo (mi hijo puede) esperar?

Si acepta participar en el estudio, el beneficio más importante que podremos ofrecer a su hijo (a), será el darle un diagnóstico preciso de la enfermedad, otorgarle un mejor tratamiento y un mejor consejo sobre el riesgo de que esta enfermedad se presente en otros miembros de su familia.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

Para responder cualquier pregunta relacionada con el estudio que se le realizará a mi hijo (a), serán respondidas por la responsable clínica del proyecto, la Dra. Victoria Del Castillo Ruiz en el teléfono 10840900. Ext. 1331 y cualquier duda relacionada con mis derechos como participante del estudio podrán ser respondidas con la Dra. Matilde Ruiz García, Presidente del Comité de Ética del INP. Teléfono 10840900 ext. 1581.

¿Puedo negarme (mi hijo puede negarse) a participar en este estudio y se me puede pedir (pedirle a mi hijo) que abandone el estudio?

Su participación es completamente voluntaria. Usted puede negarse a participar en el estudio sin que esto ocasione ningún tipo de repercusión sobre el tratamiento que se le otorga en el Instituto Nacional de Pediatría.

¿Quiénes van a tener información de los datos de mi hijo?

Todas las muestras serán codificadas, de tal forma que solamente su médico tratante conocerá la identidad de su hijo(a). Los resultados serán confidenciales y el conocimiento que se genere para reportar en publicaciones y presentación en congresos, no incluirá ninguna información que permita identificar su hijo (a).

¿Qué se va a hacer con las muestras de sangre y piel de su hijo(a)?

En caso de que no su pueda llegar a un diagnóstico definitivo, se guardará muestra de ADN, que es el material genético contenido en los cromosomas, para análisis de genes que pudieran relacionarse con algunas de las características físicas que presenta mi hijo (a). Una vez que el diagnóstico haya sido establecido, todas las muestras de células de sangre y piel, así como el ADN serán destruidos y desechados. En caso de que con los resultados citogenéticos y moleculares obtenidos, no se pueda obtener una correlación entre la enfermedad y la alteración cromosómica y/o génica, las muestras se mantendrán en el banco de ADN no descartando la posibilidad de que con futuras y más sensibles metodologías, se pueda obtener el diagnóstico definitivo.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

El médico genetista discutirá detalladamente con usted los resultados obtenidos de este estudio. Sin embargo, debe tomar en cuenta que podrán pasar más de tres o 4 meses

para tener el resultado del análisis cromosómico. En caso de requerir estudios de ADN, los resultados podrán tomar más de un año para estar disponibles.

Al firmar a continuación, acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas a mi entera satisfacción.
- Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio.
- Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo (a) como
- se describe en este formato.
- Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio

Nombre del niño (o participante) _____ Fecha _____

Nombre y Firma Padre o tutor _____

Fecha _____

Nombre y Firma Madre o tutor _____

Fecha _____

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del consentimiento

Fecha _____

Nombre y firma de Testigo _____

Fecha _____

(Es conveniente que anote su dirección)

Relación que tiene con el voluntario

Nombre y firma de Testigo _____

Fecha _____

(Es conveniente que anote su dirección)

Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma _____ Fecha _____

CASE REPORT

Open Access

Partial and complete trisomy 14 mosaicism: clinical follow-up, cytogenetic and molecular analysis

Consuelo Salas-Labadía^{1†}, Esther Lieberman^{2†}, Roberto Cruz-Alcívar¹, Pilar Navarrete-Meneses¹, Samuel Gómez², Consuelo Cantú-Reyna³, Karin Buiting⁴, Carola Durán-McKinster⁵ and Patricia Pérez-Vera^{1*}

Abstract

Background: Trisomy 14 mosaicism is a rare chromosomal abnormality. It is associated with multiple congenital anomalies. We report a 15 year-old female with an unusual karyotype with three cell lines: 47,XX,+mar/47,XX,+14/46,XX. At six months old she had short stature, cleft palate, hyperpigmented linear spots in arms and legs and developmental delay. At present, she has mild facial dysmorphism and moderate mental retardation.

Methods: Cytogenetic analysis was performed in peripheral blood lymphocytes and in the light and dark skin following standard methods. DNAarray – Oligo 180 k was carried out using Agilent Technologies and FISH analysis was accomplished using DNA BACs probes to confirm the result obtained by DNAarray. Methylation-Specific PCR (MS-PCR) of the *MEG3* promoter and microsatellite analysis were performed.

Results: Microarray analysis confirmed partial trisomy 14 mosaicism; the marker chromosome was found to be from chromosome 14, the result was confirmed with FISH. Methylation (14q32.3) and microsatellite (14q11-14q32.33) analysis were carried out and UPD was discarded. The global result was: mos 47,XX,+del(14)(q11.2)[45]/47,XX,+14[10]/46,XX[45].

Conclusions: This is a unique case because of the coexistence of two abnormal cell lines, including one with +14 and another with +del(14)(q11.2). To our knowledge, only three patients have been reported with trisomy 14 and another abnormal cell line. The array analysis identified the marker chromosome and characterized the breakpoint. The del(14)(q11.2) does not seem to be related to any particular phenotypic characteristic of the patient; the clinical features of our patient observed until now, can be attributed to trisomy 14 mosaicism. Nevertheless, we cannot discard the manifestation of new symptoms related to her karyotype in the future.

Keywords: Marker chromosome 14, Trisomy 14 mosaicism, Deletion 14q11.2, Microarray analysis

Background

Trisomy 14 mosaicism is a rare chromosomal abnormality with an incidence of 3:1 females compared to males and is associated with multiple congenital anomalies [1-3]. The most common clinical characteristics (Table 1) are growth and psychomotor retardation, dysmorphic craniofacial features such as broad nose, abnormal or low-set ears, micrognathia, cleft or highly arched palate,

short neck, congenital heart and genitourinary abnormalities [3,4]. Other features reported are hypertelorism, body asymmetry and abnormal skin pigmentation [1,2].

To our knowledge, 40 liveborn with trisomy 14 mosaicism have been reported (Additional file 1). The most frequent cytogenetic finding is the presence of an extra chromosome 14 in mosaic (24 cases, 60%), followed by occurrence of an isochromosome 14 (9 cases, 22.5%), or a robertsonian or non-homologous reciprocal translocation involving chromosome 14 (5 cases, 12.5%), or a ring 14 (2 cases, 5%), which originates isodicentric clones involving chromosome 14 (Additional file 1).

* Correspondence: pperezvera@yahoo.com

†Equal contributors

¹Departamento de Genética Humana, Laboratorio de Cultivo de Tejidos, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, México, DF C.P. 04530, Mexico

Full list of author information is available at the end of the article

Table 1 Clinical features of patients with trisomy 14, mosaicism and sSMC 14

Clinical features	% of cases with mos trisomy 14*	% of cases with sSMC 14**	Our patient
Growth retardation	70 ¹	45	+
Developmental/Mental delay	70 ²	27	+
Hypotonia	24 ³	18	-
Microcephaly	25 ⁴	9	+
Hearing problems	20 ⁵	9	+
Eye abnormalities	75 ⁶	9	-
Mouth abnormalities	80 ⁷	-	
Heart defect	60 ⁸	9	+
Hip problems	7.5 ⁹	9	
Extremities anomalies	58 ¹⁰	27	+
Genitourinary abnormalities	38 ¹¹	9	-
Pigmentary skin lesions	38 ¹²	-	+

mos = mosaic, sSMC = small supernumerary marker chromosome.

*Supplementary online reference list.

References **1)** 1-4,6,8-10,12,16,17a,17b,20,22,24,26,30-33a-e; **2)** 2,3,5,8-12,15,17a-b,18,20,24,27,31-34; **3)** 2,8,13,30,33a,33b,33d,33e; **4)** 1,3,5-8,10,15,17a,31; **5)** 5,10,17b,24,33b-e; **6)** 1-13,16,17a-b,20,22-25,27,31,32,33a-e,35; **7)** 1-4,6-11,13,15-19,21,22,24-33a-e; **8)** 1,3,4,6,9-13,16-17a-b,20,21,23-26,29,32,33b,33d,33e,35; **9)** 13,15,33e; **10)** 1,2,4-7,9,11,13,16,17b,21,26,27,30,31,33a-e,35; **11)** 4,6,7,11,13,16,17a,20,25,30,33a-b,33d-e,34; **12)** 2,3,6,8,10,15-17a,20,22-24,31,32,34; from online supplementary list (Additional file 1); **a,b,c,d,e:** Patient 1,2,3,4,5.

**From <http://ssmc-tl.com/sSMC.html> [accessed 05/09/2014].

Complete trisomy 14 is highly lethal for the early embryo; liveborns have been reported only in mosaicism [3]. The mechanisms for acquiring the extra chromosome 14 are: a) maternal non-disjunction (72%: 36% meiosis I (MI) and 36% meiosis II (MII)); b) paternal non-disjunction (20%: 100% MII); and c) post-zygotic errors (8%) [5].

Chromosome 14 mosaicism cannot only arise from gaining the complete chromosome, but also from small supernumerary marker chromosomes (sSMCs) producing partial trisomy [6]. sSMCs constitute a morphologically heterogeneous group of structurally abnormal chromosomes that cannot be characterized by conventional banding cytogenetics [7]. In general, they are equal in size or smaller than chromosome 20 of the same metaphase spread [6,7]. sSMCs can be recognized as inverted duplicated chromosomes, minute chromosomes, ring or deleted chromosomes, being the mechanism of formation different in each case. sSMCs cell lines have been reported in mosaic with 46 normal chromosomes and numerically abnormal or structurally abnormal balanced karyotypes [6,8]. Phenotypes associated with sSMCs are highly variable (Table 1). Besides the chromosomal imbalance there are other factors that influence phenotype, such as the level of mosaicism [6]. Mosaicism of sSMC 14 has been reported in about 32 patients; in some cases presenting with clinical features that can include: short stature, mental retardation, microcephaly, hypoplastic alae nasi, midface hypoplasia, exophthalmos, bilateral myopia, retinal microangiopathy, cleft lip and palate, congenital malformation of pancreas, secondary cardiomyopathy, hypogonadism and club feet

(Table 1) [8,9]. Furthermore, trisomy 14 in mosaic can also be influenced by uniparental disomy (UPD). Reports of maternal UPD14 phenotype include intrauterine growth retardation, precocious puberty, hypotonia at birth, feeding difficulties in early infancy, short stature, small hands and feet, scoliosis, mild developmental delay and minor facial dysmorphism [10,11]. Paternal UPD14 is less frequent and more severe; it causes bell-shaped thoracic deformity secondary to the presence of “coat-hanger” ribs, polyhydramnios, abdominal wall defects and dysmorphic features [11,12].

We report the case of a female with trisomy 14 in mosaic with two abnormal cell lines, one with +14 chromosome, and another with sSMC. She has been analyzed by DNA oligoarray and FISH to establish the sSMC origin and to characterize the abnormality and exact breakpoint. A clinical correlation with these abnormalities and a follow-up during 15 years are also included.

Case presentation

The patient is a 15 year-old female, second child of healthy non-consanguineous parents who had one previous miscarriage. At six months of age (Figure 1A), she had short stature, cleft palate, face asymmetry, hyperpigmented linear macules in anterior and posterior dorsum, arms and legs following the lines of Blaschko, developmental delay, esophageal reflux, lumbar scoliosis and hip dysplasia. At present (Figure 1B), she has mild facial dysmorphism with face asymmetry, moderate mental retardation, bilateral conductive deafness, nocturnal enuresis and maintains hyperpigmented linear macules in dorsum and limbs (Figures 1C-D). She has undergone



Figure 1 Photographs of the patient at different ages showing face asymmetry and hyperpigmented lines A) Patient at 6 months; B) At 15 years old. Note the pigmentary changes including a well-delimited hyperpigmented pattern in: C) Arm and D) Dorsal region.

palate closure, Nissen funduplication and hip myotomy. MRI shows arachnoid cysts.

Cytogenetic and molecular analysis

Lymphocyte and fibroblast cultures

Cytogenetic analysis was performed in peripheral blood lymphocytes following standard methods [13]. G-banded metaphases were analyzed and interpreted according to the International System for Human Cytogenetic Nomenclature 2013 [7]. Fresh biopsies were obtained from dark and light skin. Fibroblasts were cultured with complete-Amniomax medium (Gibco, USA) for 10-15 days. Re-seeded cells on glass coverslips were incubated with colcemid (10 mg/ml; Gibco, USA) for 20 min and harvested to obtain metaphases. G-banded metaphases were obtained and analyzed following the same criteria as for lymphocytes.

DNA extraction and DNAarray – Oligo 180 k

DNA for array was isolated from peripheral blood, using the Qiagen Kit according to the manufacturer's instructions. DNA sample with absorbance ratios between 1.8 and 2.0 was used. DNAarray – Oligo 180 k was carried out using Agilent Technologies (Santa Clara, CA), which contains 170,000 probes, distributed between coding and non-coding human genome sequences (hg18, UCSC) with a ~16 kb resolution. The sample was evaluated and specific assessment was made in relation to the change

in the number of copies that involves >6 probes in all regions of the genome including pericentromeric and subtelomeric regions, and in areas with known diagnostic relevance of microduplication/microdeletion syndromes.

FISH

FISH analysis was accomplished in lymphocytes using DNA BACs probes for 14q11.2 (RP11-232H9, spectrum green), and 14q32.33 (CTD-2313E3, spectrum orange). Hybridization was performed according to reported methods [14]. Analysis was performed using a microscope AXIO ImagerMI (Zeiss; Jena, Germany) and the images were captured and analyzed with the ISIS software (Meta Systems, Altussheim, Germany). A total of 52 metaphases were reviewed.

Parental origin analysis

Methylation-Specific PCR (MS-PCR) of the MEG3 Promoter and microsatellite analysis

Considering the patient's karyotype and phenotypic features, the bisulfite modification of genomic DNA was performed for UPD14 analysis. DNA samples from the patient and both parents were analyzed. Methylation specific PCR reactions with maternal/paternal oligonucleotide primers for the differentially methylated region of the *MEG3* promoter on chromosome 14q32 were performed as previously described [15]. Normal samples were included as controls. Microsatellite analysis was performed

using markers localized from 14q11 through 14q32.33 (*D14S597*, *D14S290*, *D14S81*, *D14S267*, *D14S250*, *D14S78*, *D14S1006*, *D14S1010*) [10]. Fragment length analysis was performed on a 3100 genetic analyser (Applied Biosystems) and interpreted using the GeneMarker software (Softgenetics).

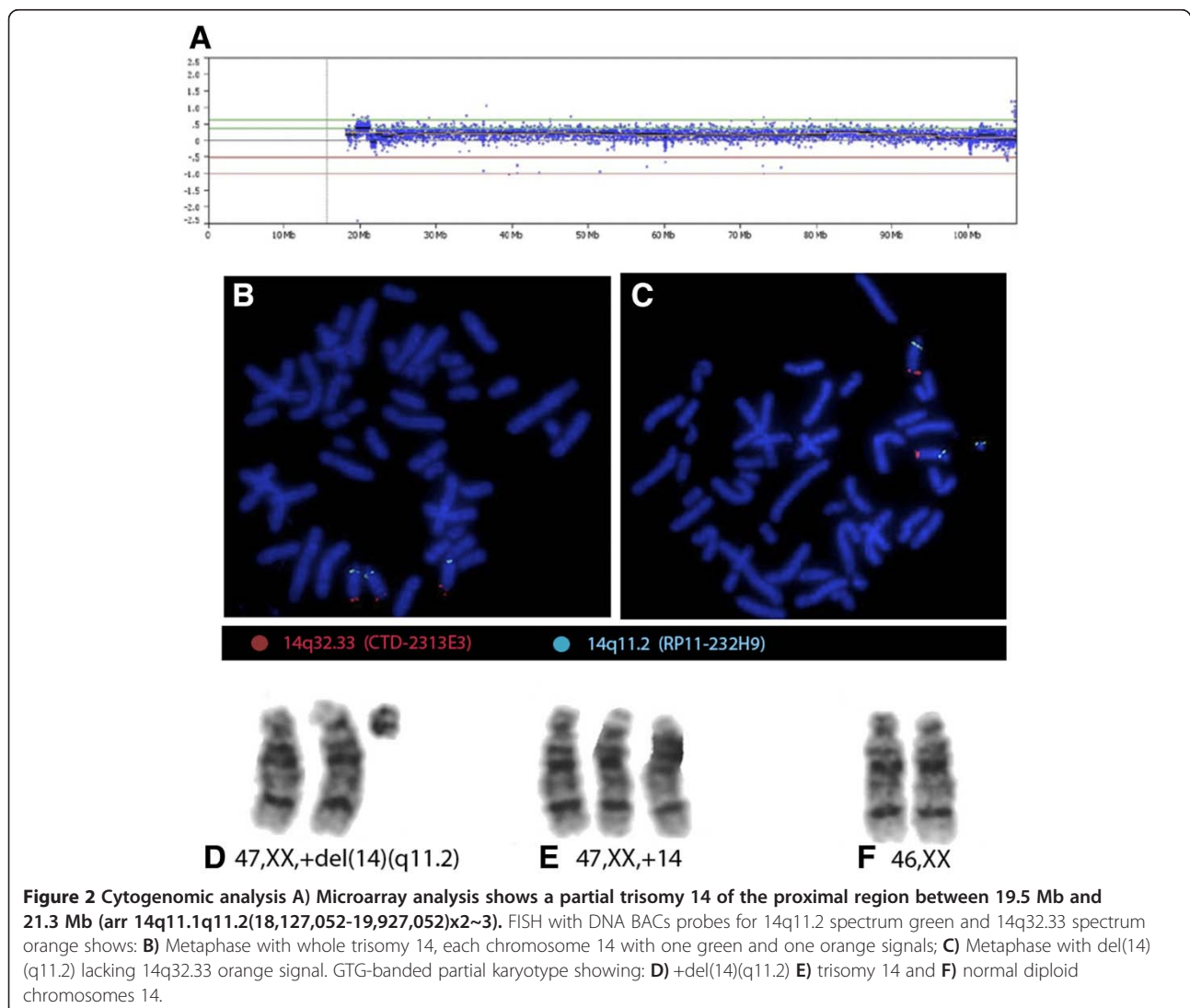
Results

Cytogenetic analysis in lymphocytes revealed three cell lines: mos 47,XX,+mar[45]/47,XX,+14[10]/46,XX[45]. In fibroblasts from both types of skin, two cell lines were detected: Light skin: mos 47,XX,+mar[7]/46,XX[8]; dark skin: mos 47,XX,+mar[12]/46,XX[14]. The microarray revealed a partial trisomy 14 mosaicism (arr 14q11.1q11.2 (18,127,052-19,927,052)x2~3), identifying the marker chromosome as chromosome 14 (1.8 MB), resulting in partial trisomy of the proximal region between 19.5 Mb and 21.3 Mb (Figure 2A). FISH revealed the presence of

three cell lines: 55.8% normal, 9.6% trisomic (+14) and 34.6% with a deleted chromosome 14 (sSMC14) (Figures 2 B-C). The final result was: mos 47,XX,+del(14)(q11.2)[45]/47,XX,+14[10]/46,XX[45] (Figures 2D-F). Methylation and microsatellite analysis did not reveal evidence of UPD 14. Parental karyotypes were normal.

Conclusions

This is a unique case because of the presence of an abnormal cell line +del(14)(q11.2) additional to the trisomy 14. To our knowledge, there are no other similar cases reported (Additional file 1). *Becerra-Solano, et al.* reported a patient with a 45,X cell line besides the trisomy 14, however these are two non-cytogenetically related clones [16]. There are two cases reporting more than one abnormal cell line involving chromosome 14, nevertheless they lack the supernumerary chromosome 14 [17,18].



For the present case, the mechanism of origin proposed regarding a cell line with supernumerary marker coexisting with trisomic and disomic cell lines provide evidence for trisomy rescue. The zygote may be originated as a trisomy by a meiosis I error, a disomic gamete forms a trisomic zygote and trisomic rescue take place generating the 3 cell lines observed: 47,XX,+del(14)(q11.2)/47,XX,+14/46,XX [19-21].

The DNA array analysis identified the marker chromosome and characterized the breakpoint. Although patients with del(14)(q11.2) present non-specific clinical features and 60% of them lack clinical findings; a search of genes comprised in this region was performed using the OMIM database for establishing a phenotype-genotype correlation. We found genes located on 14q11.2 involved in cardiomyopathy (Myosin heavy polypeptide 6 cardiac muscle alpha, *MYH6*; Myosin heavy polypeptide 7 cardiac muscle beta *MYH7*), neural deafness (Deafness autosomal dominant 53, *DFNA53*; Deafness autosomal recessive 5, *DFNB5*) and retinal degeneration (Retinal degeneration autosomal recessive clumped pigment type, *NRL*). These features were not detected in the patient, although they are reported in other cases with trisomy 14 or sSMC14 (Table 1). In this case, sSMC14 does not seem to be related to any particular feature of the patient. Methylation and microsatellite analysis did not reveal UPD.

Considering the results obtained from the gene search and maternal UPD analysis, the clinical features of our patient observed until now, could be attributed to trisomy 14 in mosaic. Nevertheless, we cannot discard the manifestation of new symptoms related to her karyotype in the future. A follow-up of this patient must be performed in order to evaluate this possibility.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient's parents for publication and accompanying images of this case report. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Additional file

Additional file 1: Supplementary online references list.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution

S-LC design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article; LE: acquisition of data, critical revision for important intellectual content; C-AR and N-MP: acquisition of data, analysis and interpretation of data, critical revision for important intellectual content; GS: critical revision for important intellectual content; C-RC and BK: analysis and interpretation of data, critical revision for important intellectual content; D-MC: revised it critically for important intellectual content; P-VP: conception and design of the study, analysis and interpretation of data, drafting the article,

revising it critically for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Our work was supported in part by the CONACyT (SALUD-2012-01-182277) (C.S-L). K.B. was supported by the German Ministry of education and sciences BMBF (Network "Imprinting Diseases", 01GM1114). We thank GENOMI-k for microarray and FISH analyses and Christina Lich for expert technical assistance in the UPD studies. We also thank the family for their kind collaboration.

Author details

¹Departamento de Genética Humana, Laboratorio de Cultivo de Tejidos, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, México, DF C.P. 04530, Mexico. ²Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF, Mexico. ³GENOMI-k, Monterrey, NL, Mexico. ⁴Institut für Humangenetik Universitätsklinikum, Essen, Germany. ⁵Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF, Mexico.

Received: 11 July 2014 Accepted: 7 September 2014

Published online: 25 September 2014

References

1. Lynch MF, Fernandes CJ, Shaffer LG, Potocki L: **Trisomy 14 mosaicism: a case report and review of the literature.** *J Perinatol* 2004, **24**:121-123.
2. Von Sneiderm E, Lacassie Y: **Is trisomy 14 mosaic a clinically recognizable syndrome?—case report and review.** *Am J Med Genet A* 2008, **146A**:1609-1613.
3. Shinawi M, Shao L, Jeng LJB, Shaw CA, Patel A, Bacino C, Sutton VR, Belmont J, Cheung SW: **Low-level mosaicism of trisomy 14: phenotypic and molecular characterization.** *Am J Med Genet A* 2008, **146A**:1395-1405.
4. Fagerberg CR, Eriksen FB, Thormann J, Østergaard JR: **Trisomy 14 mosaicism: clinical and cytogenetic findings in an adult.** *Clin Dysmorphol* 2012, **21**:45-47.
5. Hassold T, Hall H, Hunt P: **The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going.** *Hum Mol Genet* 2007, **16**(R2):R203-R208.
6. Liehr T, Claussen U, Starke H: **Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans.** *Cytogenet Genome Res* 2004, **107**:55-67.
7. Shaffer LG, Mc Gowan-Jordan J, Schmid M (Eds): *ISCN An international system for human cytogenetic nomenclature.* Switzerland: Karger Publishers; 2013.
8. Liehr T, Hickmann G, Kozłowski P, Claussen U, Starke H: **Molecular-cytogenetic characterization of the origin and the presence of pericentromeric euchromatin on minute supernumerary marker chromosomes (SMCs).** *Chromosome Res* 2004, **12**:239-244.
9. Liehr T: *Small supernumerary marker chromosomes.* [http://ssmc-tl.com/ssMC.html. [accessed 05/09/2014]
10. Mitter D, Buiting K, Von Eggeling F, Kuechler A, Liehr T, Mau-Holzmann UA, Prott EC, Wieczorek D, Gillessen-Kaesbach G: **Is there a higher incidence of maternal uniparental disomy 14 [upd(14)mat]? Detection of 10 new patients by methylation-specific PCR.** *Am J Med Genet A* 2006, **140**:2039-2049.
11. Murphy SK, Wylie AA, Coveler KJ, Cotter PD, Papenhausen PR, Sutton VR, Shaffer LG, Jirtle RL: **Epigenetic detection of human chromosome 14 uniparental disomy.** *Hum Mutat* 2003, **22**:92-97.
12. Irving MD, Buiting K, Kanber D, Donoghue C, Schulz R, Offiah A, Mohammed SN, Oakey RJ: **Segmental paternal uniparental disomy (patUPD) of 14q32 with abnormal methylation elicits the characteristic features of complete patUPD14.** *Am J Med Genet A* 2010, **152A**:1942-1950.
13. Salas C, Niembro A, Lozano V, Gallardo E, Molina B, Sánchez S, Ramos S, Carnevale A, Pérez-Vera P, Rivera-Luna R, Frias S: **Persistent genomic instability in peripheral blood lymphocytes from Hodgkin lymphoma survivors.** *Environ Mol Mutagen* 2012, **53**:271-280.
14. Pérez-Vera P, Frias S, Carnevale A, Betancourt M, Mújica M, Rivera-Luna R, Ortíz R: **A strategy to detect chromosomal abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia.** *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, **26**:294-300.
15. Dietz LG, Wylie AA, Rauen KA, Murphy SK, Jirtle RL, Cotter PD: **Exclusion of maternal uniparental disomy of chromosome 14 in patients referred for Prader-Willi syndrome using a multiplex methylation polymerase chain reaction assay.** *J Med Genet* 2003, **40**:e46.
16. Becerra-Solano LE, Arnaud-Lopez L, Diaz-Rodriguez M, Mantilla-Capacho JM, Nastasi-Catanese JA, Ortiz-Aranda M, Vasquez AI, Figueroa LE: **First case**

reported of Turner syndrome and trisomy 14 chromosomal mosaicism in a patient. *Clin Dysmorphol* 2008, **17**:27–30.

17. Cantú ES, Thomas IT, Frias JL: Unusual cytogenetic mosaicism involving chromosome 14 abnormalities in a child with an MR/MCA syndrome and abnormal pigmentation. *Clin Genet* 1989, **36**:189–195.
18. Tzoufi M, Kanioglou C, Dasoula A, Asproudis I, Tsatsoulis A, Sismani C, Patsalis PC, Gerogiou I, Syrrou M: Mosaic trisomy r(14) associated with epilepsy and mental retardation. *J Child Neurol* 2007, **22**:869–873.
19. Bartels I, Schlueter G, Liehr T, Von Eggeling F, Starke H, Glaubitz R, Burfeind P: Supernumerary small marker chromosome (SMC) and uniparental disomy 22 in a child with confined placental mosaicism of trisomy 22: trisomy rescue due to marker chromosome formation. *Cytogenet Genome Res* 2003, **101**:103–105.
20. Kotzot D: Supernumerary marker chromosomes (SMC) and uniparental disomy (UPD): coincidence or consequence? *J Med Genet* 2002, **39**:775–778.
21. Liehr T, Ewers E, Hamid AB, Kosyakova N, Voigt M, Weise A, Manvelyan M: Small supernumerary marker chromosomes and uniparental disomy have a story to tell. *J Histochem Cytochem* 2011, **59**:842–848.

doi:10.1186/s13039-014-0065-8

Cite this article as: Salas-Labadía *et al.*: Partial and complete trisomy 14 mosaicism: clinical follow-up, cytogenetic and molecular analysis. *Molecular Cytogenetics* 2014 **7**:65.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

