



Continguts: <http://www.acclc.cat/volumen/vol-19/>

## In vitro veritas

Pàgina web de la revista: <http://www.acclc.cat/invitro/>



### Guia

## Recomanacions per a l'estudi citogenètic prenatal. Detall de cada parell cromosòmic

Aquest document ha estat elaborat pel grup de treball de citogenètica prenatal i postnatal, Secció de Genètica Molecular, Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic (ACCLC). Coordinat per Esther Cuatrecasas i Capdevila, Anna Soler i Casas, Elisabet Lloveras i Caballé i Alberto Plaja i Rustein.

Membres del grup de treball que han elaborat aquest document:

Sandra Andreu i Cortés<sup>6</sup>, Neus Baena i Díez<sup>9</sup>, Désirée Carbonell i Soley<sup>3</sup>, Neus Castells i Sarret<sup>1</sup>, Sergio Cigarrán i Valea<sup>5</sup>, Adela Cisneros i Sala<sup>7</sup>, Rosa Ana de la Chica i Díaz<sup>2</sup>, Esther Cuatrecasas i Capdevila<sup>2,8,10</sup>, Míriam Guitart i Feliubadaló<sup>9</sup>, Maria Jimenez i Navajas<sup>11</sup>, Ricard López i Ortega<sup>15</sup>, Elisabet Lloveras i Caballé<sup>4</sup>, Maria Rosa Martorell i Riera<sup>13</sup>, Maria del Mar Pérez i Iribarne<sup>8</sup>, Begoña Méndez i Bustó<sup>4</sup>, Alberto Plaja i Rustein<sup>1,2</sup>, Isabel Plensa i Nebot<sup>8</sup>, Núria Pujol i Escobar<sup>3</sup>, Maria Àngels Rigola i Tor<sup>14</sup>, Raül Santamaria i Merino<sup>5</sup>, Anna Soler i Casas<sup>2,12</sup>, Emma Triviño i Palomares<sup>11</sup>

1. Àrea de Genètica Clínica i Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
2. Comissió de Genètica i Reproducció Humana del Col·legi de Biòlegs de Catalunya.
3. Departament de Citogenètica. CERBA Internacional SAE.
4. Departament de Genètica. Laboratori Central Barcelona. SYNLAB International Group.
5. Departament de Genètica. Laboratorio de Análisis Echevarne.
6. Departament de Genètica. MDB laboratori d'anàlisis clíniques, S. A., Barcelona.
7. Institut Català d'Oncologia, Badalona. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de recerca contra la leucèmia Josep Carreras.
8. Laboratori de Citogenètica. Servei de Medicina Genètica i Molecular. Hospital Sant Joan de Déu.
9. Laboratori de Genètica. UDIAT-Centre Diagnòstic, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT
10. Laboratoris Mèdics Barcelona. AMBAR. Barcelona.
11. Secció genètica. CATLAB.
12. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic de Barcelona.
13. Servei Genètica. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca.
14. Unitat de Biologia Cel·lular i Genètica Mèdica. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.
15. Unitat de Citogenètica. Laboratori Clínic ICS Lleida. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Amb la col·laboració del Col·legi de Biòlegs de Catalunya.

## INTRODUCCIÓ

El grup de treball de citogenètica prenatal i postnatal, Secció de Genètica Molecular, ACCLC (antic Grup Català de Citogenètica), és un grup obert format per citogenetistes de Catalunya que des dels anys 80 ens reunim periòdicament per discutir i intercanviar experiències del camp de la citogenètica, especialment de l'àrea prenatal.

Ja els anys 90 es varen realitzar unes primeres guies d'ús intern que no varen arribar mai a publicar-se. Amb el mer objectiu de posar sobre paper la nostra experiència, el document que us presentem és, doncs, una actualització de les guies que vam elaborar antigament, i recull l'experiència de més d'una vintena de professionals del camp de la citogenètica prenatal que provenim tant de centres públics com privats. Aquest document està centrat principalment en la interpretació dels resultats obtinguts amb la citogenètica convencional. De totes maneres, la informació continguda en aquesta guia és útil en la detecció prenatal de qualsevol trisomia cromosòmica, independentment del fet que el procediment de detecció utilitzat sigui la citogenètica convencional, FISH, matrius (*arrays* en anglès), estudis de cribratge no invasiu (NIPT) i altres procediments basats en la seqüenciació massiva.

## ÍNDEX

1. Glossari
  - 1.1. Mosaic
  - 1.2. Cultius
  - 1.3. Anàlisi
2. Nombre de metafases per estudiar
  - 2.1. Cultiu curt de vellositats coriòniques
  - 2.2. Cultiu llarg de vellositats coriòniques
  - 2.3. Cultiu tripsinitzat
  - 2.4. Cultiu *in situ*
3. Quan es pot donar un diagnòstic basat en un sol cultiu de líquid amniòtic o vellositat coriònica?
4. Què cal fer quan es detecta una anomalia a les vellositats coriòniques?
5. Què cal fer quan es detecta una anomalia al líquid amniòtic?
  - 5.1. Cultiu tripsinitzat
  - 5.2. Cultiu *in situ*
6. Quin risc d'anomalia fenotípica hi ha als mosaics vertaders?
7. Com s'han d'interpretar els cromosomes marcadors?
8. Quan es pot plantejar de realitzar estudis de disomia uniparental?
9. Alguns comentaris en relació a les noves tecnologies
10. Acrònims
11. Bibliografia

## 1. GLOSSARI

### 1.1 MOSAICS

**Mosaic:** presència de dues o més línies cel·lulars amb dotacions cromosòmiques diferents (1). Un mosaic diagnosticat en un cultiu cel·lular pot trobar-se al fetus o teixits extrafetals (mosaic vertader) o ser un artefacte de laboratori no present al fetus (pseudomosaic). Només els mosaics vertaders poden tenir repercussions clíniques.

**Mosaic generalitzat:** el fetus i la placenta mostren la mateixa constitució en mosaic.

**Nivells de mosaicisme:** pels cultius llargs de vellositats coriòniques es recomana com a mínim dur a terme dos cultius en paral·lel, i per les mostres de líquid amniòtic tres cultius en paral·lel (2). En funció del nombre de cultius en què s'observa l'anomalia cromosòmica podem definir tres nivells de mosaics:

- **Mosaic de nivell I:** anomalia trobada en una sola cèl·lula. Generalment és un artefacte de cultiu i afecta un 2,5-7,1 % dels diagnòstics en líquid amniòtic (3, 4).
- **Mosaic de nivell II:** mosaic trobat en un únic cultiu o colònia. Sol correspondre als pseudomosaics i afecta un 0,6-1,1 % dels diagnòstics en líquid amniòtic (3, 4).
- **Mosaic de nivell III:** mosaic trobat en almenys dos cultius independents. Sol correspondre a mosaics vertaders i afecta un 0,1-0,3 % dels diagnòstics en líquid amniòtic (3, 4).

**Discrepàncies fetoplacentàries:** la constitució cromosòmica de les vellositats coriòniques (placenta) no coincideix exactament amb la del fetus. Aquí s'inclouen els anomenats mosaics confinats a la placenta (CPM) i mosaics vertaders fetals (TFM), que es presenten en un 1-2 % dels casos estudiats (5, 6, 7).

- **CPM de tipus I:** l'alteració cromosòmica en línia pura o en mosaic està confinada al citotrofoblast (cultiu curt). L'estroma (cultiu llarg) i el fetus no presenten l'alteració.
- **CPM de tipus II:** l'alteració cromosòmica en línia pura o en mosaic està confinada a l'estroma. El citotrofoblast i el fetus no presenten l'alteració.
- **CPM de tipus III:** l'alteració cromosòmica en línia pura o en mosaic està present en el citotrofoblast i l'estroma. El fetus no presenta l'alteració.

- **TFM de tipus IV:** l'alteració cromosòmica en línia pura o en mosaic està confinada al citotrofoblast i al fetus. L'estroma no presenta l'alteració.
- **TFM de tipus V:** l'alteració cromosòmica en línia pura o en mosaic està confinada a l'estroma i al fetus. El citotrofoblast no presenta l'alteració.
- **TFM de tipus VI:** l'alteració cromosòmica es troba al citotrofoblast, a l'estroma i al fetus, però en algun dels teixits en mosaic i en algun altre com a línia pura.

Són força més freqüents els mosaics confinats a la placenta (CPM) que els mosaics que també afecten el fetus (TFM) (86,5 % *versus* 13,5 %). En el recull més extens de diagnòstics en vellositats coriòniques (67 030 casos) (7) es documenten 1 457 casos de mosaïcisme, dels quals el 35,7 % correspon a CPM I, el 40,4 % a CPM II, el 10,4 % a CPM III, l'1,5 % a TFM IV, el 5,4 % a TFM V i el 6,5 % a TFM VI.

**Quimera per bessó evanescent o *vanishing twin*:** fenomen pel qual un bessó deté el desenvolupament i mor. La permanència de grups de cèl·lules procedents del bessó evanescent pot ser font de discordances sense repercussions fetals. Poden visualitzar-se tant en mostra de vellositats coriòniques com de líquid amniòtic.

**Fals positiu:** presència d'una anomalia cromosòmica en estudi prenatal (vellositats coriòniques o líquid amniòtic), d'un fetus amb cariotip normal.

**Fals negatiu:** cariotip normal en estudi prenatal (vellositats coriòniques o líquid amniòtic) però fetus amb anomalia cromosòmica.

## 1.2 CULTIUS

**Cultiu curt de vellositats coriòniques:** les metafases que s'estudien provenen de les divisions espontànies de les cèl·lules del citotrofoblast de les vellositats coriòniques. Es recomana fer dos o més cultius independents, en paral·lel, amb materials provinents de ramificacions diferents, per tal d'incrementar la sensibilitat de l'anàlisi. Es poden realitzar cultius directes (processant les mostres immediatament després d'haver-les obtingut) o cultius de curt termini 24-72 h (8) per incrementar el nombre de metafases.

**Cultiu llarg de vellositats coriòniques:** les metafases que s'estudien provenen de les cèl·lules del mesènquima extraembrionari o estroma de les vellositats. Atès que les cèl·lules que es cultiven es troben a l'interior de les vellositats coriòniques, cal fer una disgregació mecànica (cultiu per explants) o enzimàtica (9). El cultiu llarg de vellositats es pot realitzar amb el procediment *in situ* o en flascó.

Per als estudis de vellositats, l'ECA (2) recomana realitzar els dos tipus de cultius en paral·lel o bé substituir el cultiu curt per la QF-PCR o la FISH. De tota manera cal tenir en compte que l'ús de la QF-PCR en lloc del cultiu curt, tot i presentar avantatges tècnics, comporta algunes limitacions en el diagnòstic (10).

**Cultiu tripsinitzat:** les cèl·lules cultivades en flascó amb el procés de tripsinització es desenganxen i es processen per a l'obtenció dels cromosomes. Per tant, les colònies es

barregen. S'estima que un 60 % de les cèl·lules analitzades pertanyen a colònies diferents (així, per exemple, l'anàlisi de 40 cèl·lules podria representar l'anàlisi de 24 colònies independents) (1).

**Cultiu *in situ*:** les cèl·lules cultivades es processen sense desenganxar del substrat. S'observen les colònies procedents de la mateixa cèl·lula originària. Per tant, se sol considerar cada colònia d'origen independent. Això no és totalment cert, ja que una cèl·lula es pot desprendre d'una colònia i iniciar una altra colònia en un altre lloc, o un agregat de cèl·lules del mateix origen es pot disgregar i donar lloc a la formació de diverses colònies (1). Aquest procediment, avui en dia, és menys emprat.

## 1.3 ANÀLISI

**Metafase comptada:** metafase en què s'ha comptat el nombre de cromosomes. És convenient identificar la dotació sexual.

**Metafase analitzada:** metafase en què s'ha estudiat l'estructura i patró de bandes de tots els cromosomes.

**Metafase cariotipada:** metafase analitzada en la qual s'han ordenat i col·locat tots els cromosomes de manera convencional, seguint el patró de bandes o idiograma. El cariotip es pot realitzar mitjançant mètodes analògics (fotogràfics) o informàtics.

## 2. NOMBRE DE METAFASES PER ESTUDIAR

Aquestes recomanacions han estat extretes dels controls de qualitat europeus de l'ECA, ACC i AEDP a partir de dades obtingudes dels controls de qualitat de les associacions (2, 11, 12). Per a tots els estudis citogenètics es recomana que l'anàlisi sigui realitzada per dues persones (2). Totes les anàlisis han de fer-se amb els cromosomes tenyits amb el procediment de bandes G. En casos de sospita de mosaïcisme cal seguir el protocol dels apartats 3 i 4. S'aplicaran procediments addicionals segons la troballa citogenètica (QF-PCR, FISH, disomia uniparental, *array*).

Amb el comptatge de 20 metafases d'un cultiu tripsinitzat i assumint que el 60 % de les cèl·lules presenten un origen independent (1), el comptatge de 20 metafases descarta un mosaïcisme igual o superior al 20 % amb un 99 % de probabilitat (13, 14).

**2.1. Cultiu curt de vellositats coriòniques.** Comptar de 15 a 20 metafases, si és possible de vellositats diferents. D'aquestes analitzar-ne 5 i cariotipar-ne 2.

**2.2. Cultiu llarg de vellositat coriòniques.** Si s'ha realitzat el cultiu curt, analitzar com a mínim un cultiu primari de vellositats coriòniques. En cas de confirmar el resultat obtingut en el cultiu curt, comptar 10 metafases i analitzar-ne 2. Si no s'ha realitzat un cultiu curt, a partir de dos cultius primaris comptar de 15 a 20 metafases, i d'aquestes analitzar-ne 5 i cariotipar-ne 2.

**2.3. Cultiu tripsinitzat.** Estudi estàndard: comptar de 15 a 20 metafases procedents de 2 cultius. D'aquestes, almenys 5 han de ser analitzades i 2 cariotipades.

**2.4. Cultiu *in situ*.** Estudi estàndard, comptar 15 metafases pertanyents almenys a 2 colònies diferents. D'aquestes, almenys 5 han de ser analitzades i 2 cariotipades.

### **3. QUAN ES POT DONAR UN DIAGNÒSTIC BASAT EN UN SOL CULTIU DE LÍQUID AMNIÒTIC O DE VELLOSTATS CORIÒNIQUES?**

Segons el control de qualitat de l'ACC (12) es pot donar un diagnòstic basat en un sol cultiu en els següents casos:

- El cariotip fetal és masculí amb un resultat sense mosaics.
- El resultat confirma la trisomia trobada amb QF-PCR o FISH o en el cultiu curt de les vellositats.
- Un dels progenitors porta una reorganització cromosòmica i el fetus femení presenta la reorganització desequilibrada.
- El fetus femení presenta la reorganització d'origen patern.

En cultius *in situ* l'anàlisi ha d'incloure metafases de colònies diferents.

És necessari analitzar dos cultius quan el resultat és femení i no hi ha confirmació per QF-PCR.

### **4. QUÈ CAL FER QUAN ES DETECTA UNA ANOMALIA A LES VELLOSTATS CORIÒNIQUES?**

El diagnòstic citogenètic a partir de vellositats coriòniques està basat en l'estudi de dos teixits *extrafetals* d'origen cel·lular diferent. Aquest fet comporta que en alguns casos s'observin discrepàncies fetoplacentàries entre els resultats dels dos teixits o entre aquests i els teixits pròpiament fetals. L'existència de mosaics confinats (CPM, TFM) pot plantejar problemes a l'hora d'interpretar alguns resultats.

La detecció dels mosaics confinats comporta en alguns casos una certa incertesa diagnòstica, i, per tant, és necessari fer una amniocentesi per conèixer el cariotip fetal. Quan l'anomalia s'observa en forma de CPM tipus I, la probabilitat de confirmació de l'anomalia és més baixa que si es detecta com a tipus II o com a tipus III (tipus I: 4,1 %, tipus II: 11,7 % i tipus III: 38,7 %) (7).

En els casos de mosaics serà necessari confirmar els cariotips amb un estudi del líquid amniòtic per discernir entre mosaics confinats només a la placenta o bé mosaics vertaders fetals. En la sèrie més gran publicada d'estudis de vellositats coriòniques (7) es detecta un 2,1 % de mosaics i es fan estudis de comprovació en líquid amniòtic en un 1,6 % del total de casos. Per tal de disminuir el nombre d'amniocentesis de confirmació, alguns autors suggereixen recomanar-la només en els casos de:

- possible disomia uniparental (cromosomes 6, 7, 11, 14, 15 i 20)
- presència d'un mosaic d'aneuploidies comunes sense marcadors ecogràfics associats
- sospita de contaminació per cèl·lules maternes (15).

L'estudi de Grati *et al.* (10) detalla, a partir dels seus resultats, la probabilitat de confirmació fetal al líquid amniòtic per cada tipus d'anomalia cromosòmica detectada com a mosaic a les vellositats coriòniques. Destaca d'una banda l'alta probabilitat en els casos de triploidies, anomalies dels cromosomes sexuals, anomalies estructurals i cromosomes marcadors, i per altra banda la probabilitat nul·la en els casos de tetraploidies i de determinades trisomies.

En la taula 1 es descriuen les situacions en què recomanem que es dugui a terme un estudi del líquid amniòtic quan s'ha observat una anomalia a les vellositats, sigui en el cultiu curt, en el llarg o en ambdós. En tots els casos de discrepàncies entre cultius, seria desitjable una confirmació, per mitjà d'una mostra fetal en cas d'interrupció legal de l'embaràs, o d'una mostra presa del nounat.

CULTIU CURT / QF-PCR	CULTIU LLARG	ECOGRAFIA	SEGUIMENT
anomalia	normal	marcador o anomalia ecogràfica associades amb el cariotip anòmal	es considera diagnòstic fiable
anomalia	normal	anomalia no relacionada amb el cariotip anòmal	cariotip de líquid amniòtic
anomalia d'autosomes <sup>§</sup>	normal	normal	cariotip i disomia uniparental de líquid amniòtic en casos de cromosomes amb impressió genètica o si el cariotip del cultiu llarg és 46,XX, per descartar contaminació materna que emmascari un cariotip anòmal #
anomalia dels cromosomes sexuals	normal	normal	cariotip de líquid amniòtic, excepte si hi ha un resultat de 45,X (cultiu curt), amb 46,XY (cultiu llarg) i amb una ecografia normal que demostrí un sexe fetal masculí
normal	anomalia	normal	cariotip de líquid amniòtic (excepte quan l'anomalia cromosòmica és molt probablement un artefacte de cultiu)
normal	anomalia	anomalia relacionada amb el cariotip anòmal	es considera diagnòstic fiable
normal	anomalia	anomalia no relacionada amb el cariotip anòmal	cariotip en líquid amniòtic. Si el cariotip en líquid amniòtic és normal i l'anomalia és en cromosomes amb impressió genètica cal plantejar un estudi de disomia uniparental
anomalia certa*	anomalia certa*	normal	es considera diagnòstic fiable
anomalia incerta <sup>#</sup>	anomalia incerta <sup>#</sup>	normal	es recomana fer estudis complementaris (cariotip o FISH) en mostres de líquid amniòtic o sang fetal (excepcionalment), cariotip dels pares (per anomalies estructurals) o anàlisi ecogràfica exhaustiva. Si el cariotip en líquid amniòtic és normal i l'anomalia és en cromosomes amb impressió genètica cal plantejar un estudi de disomia uniparental es recomana un estudi de confirmació al finalitzar la gestació
anomalia	anomalia	anomalia	es considera diagnòstic fiable

**Taula 1.** Estratègies suggerides per confirmar un resultat citogenètic a les vellositats coriòniques. Cuatrecasas, 2012 (adaptada) (16).

\* Anomalia certa: Línia pura de: trisomia 21, trisomia de cromosomes sexuals, triploïdia i anomalies estructurals. Línia pura de trisomia 13, 18, monosomia del cromosoma X, cromosoma marcador amb marcadors o anomalies ecogràfiques associats

# Anomalia incerta: Línia pura de trisomia 13, 18, de totes les altres aneuploïdies, monosomia del cromosoma X, cromosoma marcador, sense marcadors o anomalies ecogràfiques associats i tots els mosaics numèrics i estructurals.

§ Segons quin sigui el cromosoma afectat, o si l'anomalia és una tetraploïdia, podria no ser necessària l'amniocentesi de confirmació, d'acord amb els resultats de diverses sèries (7, 15).

## 5. QUÈ CAL FER QUAN ES DETECTA UN MOSAIC CROMOSÒMIC AL LÍQUID AMNIÒTIC?

Uns dels resultats citogenètics en mostres de líquid amniòtic de més difícil interpretació clínica són els mosaics, descrits en el 0,25 % dels estudis (17).

Si l'anomalia ha estat observada en dos cultius independents (tant en cultius tripsinizats com *in situ*) ha de ser considerada

com un mosaic vertader (apartat 1.1). Però si l'anomalia ha estat observada en un únic cultiu (tant en cultius tripsinizats com *in situ*), cal seguir el protocol que expliquem tot seguit (5.1 i 5.2).

Aquests protocols es poden seguir, també, pels casos d'estudi de cultiu llarg de vellositats.

### 5.1 Cultiu tripsinitzat

INDICACIÓ	TIPUS D'ESTUDI
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Una o diverses cèl·lules d'un únic cultiu amb trisomia 2, 5, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22</li> <li>- Diverses cèl·lules d'un cultiu amb una reorganització estructural desequilibrada</li> <li>- Diverses cèl·lules d'un cultiu amb un cromosoma marcador</li> </ul>	<p><b>Estudi intensiu</b></p> <p><u>Anomalies en una sola cèl·lula:</u> estudi de 10 metafases addicionals del cultiu amb l'anomalia (que ja té 10 metafases analitzades segons l'estudi estàndard) i de 10 metafases addicionals del cultiu sense l'anomalia (que ja té 10 metafases analitzades segons l'estudi estàndard). En total es compten 40 metafases, 20 d'addicionals. Si l'anomalia es troba en diverses metafases, passar a l'apartat "anomalia en diverses cèl·lules" i, si no, donar l'estudi per acabat. D'aquesta manera s'exclouen mosaics vertaders del 23 % amb un 95 % de confiança.</p> <p><u>Anomalia en diverses cèl·lules:</u> estudi de 10 metafases addicionals del cultiu sense l'anomalia (que ja té 10 metafases estudiades segons l'estudi estàndard) i 20 metafases addicionals del tercer cultiu. En total es compten 50 metafases, 30 d'addicionals. D'aquesta manera s'exclouen mosaics vertaders del 12 % amb un 95 % de confiança.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diverses cèl·lules d'un sol cultiu amb monosomia (també la X0) o una reorganització estructural equilibrada</li> <li>- Una o diverses cèl·lules d'un cultiu amb un cromosoma sexual extra o una trisomia 1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 17, 19.</li> <li>- Una sola cèl·lula amb cromosoma marcador</li> </ul>	<p><b>Estudi moderat</b></p> <p>Estudi de 20 metafases addicionals d'un cultiu diferent d'aquell en què es va observar l'anomalia o 10 metafases addicionals de 2 cultius independents sense l'anomalia. Serà un total de 40 metafases. D'aquesta manera s'exclouen mosaics vertaders del 23 % amb un 95 % de confiança.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Una cèl·lula amb una monosomia (també la X0) o una reorganització estructural equilibrada</li> </ul>	<p><b>Estudi estàndard</b></p> <p>No realitzar estudis addicionals. Estudi estàndard: 20 metafases de 2 cultius independents (10 de cadascun). D'aquesta manera s'exclouen mosaics vertaders del 20 % amb un 95 % de confiança.</p>

**Taula 2.** Estratègies suggerides per confirmar un mosaic detectat en un cultiu tripsinitzat. Hsu *et al.* (1993, 1999) (1) (3) adaptada.

5.2 Cultiu *in situ*

INDICACIÓ	TIPUS D'ESTUDI
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Una o diverses colònies d'un mateix flascó amb trisomia 2, 5, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22</li> <li>- Diverses colònies d'un mateix flascó amb una reorganització estructural desequilibrada</li> <li>- Diverses colònies d'un mateix flascó amb un cromosoma marcador</li> </ul>	<p><b>Estudi intensiu</b> Estudi de 24 colònies (sense comptar amb les colònies incloses en l'estudi inicial)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Una o diverses colònies d'un mateix flascó amb una monosomia (també la X0)</li> <li>- Diverses colònies d'un mateix flascó amb una reorganització estructural equilibrada</li> <li>- Una única colònia amb una reorganització estructural desequilibrada</li> <li>- Una o diverses colònies d'un mateix flascó amb un cromosoma sexual extra o una trisomia 1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 17, 19</li> <li>- Una sola colònia amb un marcador</li> </ul>	<p><b>Estudi moderat</b> Estudi de 12 colònies addicionals d'un cultiu diferent d'aquell en què es va diagnosticar l'anomalia</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Totes les anomalies d'una sola cèl·lula</li> <li>- Una colònia amb un trencament o amb la pèrdua de tot un braç cromosòmic</li> <li>- Una colònia amb una reorganització estructural equilibrada</li> </ul>	<p><b>Estudi estàndard</b> No realitzar estudis addicionals. Estudi estàndard. Comptar 15 metafases que pertanyin almenys a 2 colònies diferents</p>

**Taula 3.** Estratègies suggerides per confirmar un mosaic detectat en un cultiu *in situ*. Hsu *et al.* (1993, 1999) (1) (3) adaptada.

## 6. QUIN RISC D'ANOMALIA FENOTÍPICA HI HA ALS MOSAICS VERTADERS?

S'ha fet un resum de les dades bibliogràfiques amb què comptem actualment i que fem servir de manera més habitual. Tots els riscos són molt aproximats, i sovint basats en un nombre poc elevat de casos, ja que es tracta d'estudis

prenatals. Les repercussions neurològiques i en la fertilitat es poden subestimar, ja que freqüentment es basen en estudis de fetus o nounats.

En la taula 4, es fa un resum de l'Annex, on es detalla el risc d'anomalia per a cada parella cromosòmica, tant en la forma regular com en mosaic.

	RESUM
1	<p><b>Completa:</b> La trisomia 1 completa és letal. Detectada a les VC correspon a un ou buit (sense pol embrionari).</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta en mosaic serà com a mosaic confinat a la placenta (CPM). No s'ha descrit al líquid amniòtic (LA).</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic. Si l'ecografia no és normal, cal fer un estudi del LA.</p>
2	<p><b>Completa:</b> La trisomia 2 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de defecte congènit (DC) és del 83 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic. Si l'ecografia és anòmala, cal fer un estudi del LA (l'observació d'un baix nombre de cèl·lules amb trisomia 2 és freqüent en els cultius del LA de fetus sans).</p>
3	<p><b>Completa:</b> La trisomia 3 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC generalment és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 20-75 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic. Si l'ecografia és anòmala, cal fer un estudi del LA.</p>
4	<p><b>Completa:</b> La trisomia 4 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM (80 %). Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 60 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA.</p>
5	<p><b>Completa:</b> La trisomia 5 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC generalment és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 40 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic. Si l'ecografia és anòmala, cal fer un estudi del LA (poden produir-se falsos negatius i el % de cèl·lules amb trisomia 5 no és un indicador fiable del risc d'anomalia fenotípica fetal).</p>
6	<p><b>Completa:</b> La trisomia 6 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC generalment és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 17 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA i estudis d'UPD.</p> <p><b>UPD:</b> La UPD(6)pat s'associa a la diabetis neonatal transitòria, restricció de creixement intrauterí (RCIU) i macroglòssia.</p>
7	<p><b>Completa:</b> La trisomia 7 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC generalment és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 31 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA i estudis d'UPD.</p> <p><b>UPD:</b> La UPD(7)mat s'associa a la síndrome de Silver-Russell.</p>
8	<p><b>Completa:</b> La trisomia 8 completa és rara i gairebé sempre letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM (94 %). Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 17 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA (un resultat negatiu no descarta la presència de mosaic al fetus).</p>
9	<p><b>Completa:</b> La trisomia 9 completa és rara i gairebé sempre letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC generalment és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 63 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA.</p>



10	<p><b>Completa:</b> La trisomia 10 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC generalment és un CPM. No es coneix el risc de DC quan es detecta en mosaic al LA, ja que tan sols se'n coneixen descripcions esporàdiques.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA.</p>
11	<p><b>Completa:</b> La trisomia 11 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC generalment és un CPM. No es coneix el risc de DC quan es detecta en mosaic al LA, ja que tan sols se'n coneixen descripcions esporàdiques.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA i estudis d'UPD.</p> <p><b>UPD:</b> La UPD(11)pat s'associa a la síndrome de Beckwith-Wiedemann i la UPD(11)mat a la síndrome de Silver-Russell.</p>
12	<p><b>Completa:</b> La trisomia 12 completa és rara i gairebé sempre letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 21 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA.</p>
13	<p><b>Completa:</b> La trisomia 13 completa s'associa a la síndrome de Patau.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 38 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Si és trisomia completa a les VC amb ecografia normal cal fer un estudi del LA. Si és mosaic cal fer un seguiment ecogràfic i un estudi del LA.</p>
14	<p><b>Completa:</b> La trisomia 14 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 43-50 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA i estudis d'UPD.</p> <p><b>UPD:</b> La UPD(14)pat s'associa a la síndrome de Kagami-Ogata i la UPD(14)mat a la síndrome de Temple.</p>
15	<p><b>Completa:</b> La trisomia 15 completa és letal i freqüent en avortaments.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 58 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA i estudis d'UPD.</p> <p><b>UPD:</b> La UPD(15)pat s'associa a la síndrome d'Angelman i la UPD(15)mat a la síndrome de Prader-Willi.</p>
16	<p><b>Completa:</b> La trisomia 16 completa és letal i freqüent en avortaments.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 64 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA.</p> <p><b>UPD:</b> No hi ha una evidència clara d'impressió genètica en aquest cromosoma.</p>
17	<p><b>Completa:</b> La trisomia 17 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 32 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic. Si l'ecografia no és normal, cal fer un estudi del LA.</p>
18	<p><b>Completa:</b> La trisomia 18 completa s'associa a la síndrome d'Edwards.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta en mosaic a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 55 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Si és una trisomia completa a les VC amb ecografia normal cal fer un estudi del LA. Si és un mosaic cal fer un seguiment ecogràfic i un estudi del LA.</p>
19	<p><b>Completa:</b> La trisomia 19 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. S'ha descrit un únic cas al LA amb fenotip normal.</p> <p><b>Recomanació:</b> Descartar la presència d'aneuploides d'altres cromosomes que es podria explicar per la síndrome d'aneuploidies variegades. Seguiment ecogràfic. Si l'ecografia no és normal, cal fer un estudi del LA.</p>
20	<p><b>Completa:</b> La trisomia 20 completa és letal.</p> <p><b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. En estudis del LA, el risc de DC quan la T20 &lt; 40 % és del 4 %, quan la T20 &gt; 40 % s'incrementa fins al 28 % i quan la T20 &gt; 80 % el risc pot arribar al 50 %.</p> <p><b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic, estudi del LA i, si hi ha RCIU, estudis d'UPD.</p> <p><b>UPD:</b> La UPD(20)pat s'associa a l'obesitat, al pseudohipoparatiroidisme i a</p>

	l'osteodistròfia hereditària d'Albright i la UPD(20)mat a la microcefàlia, a la talla baixa, i a dificultats d'alimentació.
21	<b>Completa:</b> La trisomia 21 completa s'associa a la síndrome de Down. <b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC, pot ser un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 51 %. <b>Recomanació:</b> si hi ha mosaic, cal fer un estudi del LA.
22	<b>Completa:</b> La trisomia 22 completa és freqüent en avortaments, però s'han descrit casos a terme. <b>Mosaic:</b> Si es detecta a les VC sovint és un CPM. Si es detecta en mosaic al LA el risc de DC és del 71 %. <b>Recomanació:</b> estudi del LA.
X/Y	<b>Completa:</b> Les aneuploïdies completes de cromosomes sexuals són viables i s'associen a diversos fenotips (45,X: síndrome de Turner, 47,XXY: síndrome de Klinefelter, etc.) <b>Mosaic:</b> Si es detecten a les VC sovint són CPM. En el cas particular dels mosaics 45,X/46,XY, la majoria dels fetus són mascles normals, encara que no tenim informació sobre la seva fertilitat. Es recomana fer-ne un seguiment amb ecografies d'alta resolució vigilant especialment els genitals externs. <b>Recomanació:</b> Si és una monosomia X completa a les VC amb ecografia normal, cal fer un estudi del LA. Si és un mosaic cal fer un seguiment ecogràfic i un estudi del LA. En tots els casos és especialment recomanable fer un seguiment ecogràfic i un estudi del nou-nat.
Triploïdia	<b>Completa:</b> La triploïdia completa és freqüent en avortaments, però s'han descrit casos a terme amb supervivència curta. <b>Mosaic:</b> La triploïdia en mosaic és molt infreqüent, però s'ha descrit en almenys 14 pacients vius. <b>Recomanació:</b> Si és triploïdia completa a les VC amb ecografia normal, cal fer un estudi del LA. Si és un mosaic cal fer un seguiment ecogràfic i un estudi del LA.
Tetraploïdia	<b>Completa:</b> La tetraploïdia completa és freqüent en avortaments, però s'han descrit casos a terme. <b>Mosaic:</b> Els mosaics de tetraploïdia són molt poc freqüents. La presència de cèl·lules tetraploides en mosaic és un fet habitual en els estudis cromosòmics prenatals de fetus normals i anormals (a tots els cultius llargs de VC, al 27 % dels cultius curts de VC i al 73 % dels cultius del LA). <b>Recomanació:</b> Seguiment ecogràfic. El diagnòstic prenatal cromosòmic fiable és impossible.

**Taula 4.** Detall del risc de defecte congènit per a cada parella cromosòmica (resum de l'Annex).

## 7. COM S'HAN D'INTERPRETAR ELS CROMOSOMES MARCADORS?

La presència d'un cromosoma marcador (ESAC) en un context prenatal pot estar vinculat a anomalies fetals o ser compatible amb la normalitat, en funció de la seva procedència, contingut genètic i distribució als diversos teixits (18).

Actualment disposem d'una important bateria d'estudis de laboratori per intentar assolir la caracterització precisa dels ESAC. De tota manera, encara hi ha limitacions tècniques importants, com ara la impossibilitat de detectar l'origen dels marcadors sense euromatina o en mosaics molt baixos en els estudis d'*array* de dosi. Cal recordar la utilitat de les bandes C per identificar l'heterocromatina.

Descripció citogenètica de l'ESAC	Estudi	Resultat i interpretació
Qualsevol ESAC	Cariotip de progenitors	Progenitor sa portador de l'ESAC en forma completa (no en mosaic): compatibilitat amb un fenotip normal (19, 20).
ESAC satel·litzat <i>de novo</i> o progenitor amb ESAC en mosaic	Estudis seqüencials: a) FISH centromèrica del cromosoma 15 i de la regió 15q12 (21) b) FISH centromèrica del cromosoma 14/22 c) <i>array</i> de dosi	Interpretació dels estudis seqüencials: a) ESAC derivat del cromosoma 15 amb regió 15q12: s'esperen anomalies (22). ESAC derivat del cromosoma 15 sense regió 15q12 i sense UPD(15): compatibilitat amb un fenotip normal. ESAC derivat del cromosoma 15 sense regió 15q12 amb UPD(15): s'esperen anomalies (23). b) ESAC derivat del cromosoma 14/22 i UPD(14): s'esperen anomalies (23). c) Resultat d' <i>array</i> de dosi compatible amb la normalitat, patològic o incert.
ESAC NO satel·litzat <i>de novo</i> o progenitor amb ESAC en mosaic	Si l'ESAC s'acompanya de la falta d'un cromosoma sexual: FISH centromèrica X/Y (24) Estudi d' <i>array</i> de dosi si mosaic > 50 % Seqüencial o paral·lel	Resultat d' <i>array</i> de dosi compatible amb la normalitat, patològic o incert. ESAC derivat del cromosoma Y en fetus de fenotip femení: fenotip Turner amb risc de gonadoblastoma. ESAC derivat del cromosoma X amb euromatina i sense gen XIST: risc d'un fenotip Turner sever acompanyat de discapacitat intel·lectual (25).
	Si el marcador és un isocromosoma (isocromosomes 5p, 8p, 9p, 12p, 18p, Xq, Yq i Yp) i es necessita confirmació: FISH dirigida o <i>array</i> de dosi (si mosaic > 50 %)	Isocromosoma: generalment s'acompanyen d'una clínica ben definida (26).
	La resta de marcadors	Resultat d' <i>array</i> de dosi compatible amb la normalitat, patològic o incert. Valorar un estudi de disomia uniparental dels cromosomes 6, 7, 11 i 20.
ESACs tipus "dot" o puntiformes (marcador de grandària similar als satèl·lits dels acrocèntrics).	Estudi d' <i>array</i> de dosi	Resultat d' <i>array</i> de dosi compatible amb la normalitat, patològic o incert. En el cas particular del marcador del tipus "dot" s'ha d'assumir un risc d'afectació fetal del 5 % (28).
ESAC en mosaic de baix grau que impedeixi realitzar un estudi d' <i>array</i> de dosi o FISH	Estudi ecogràfic	Risc d'afectació fetal aproximadament del 26 %, que es podria reduir al 18 % si els estudis ecogràfics d'alta resolució fossin normals (27).

**Taula 5.** Estudis d'identificació i interpretació dels resultats suggerits pels diferents tipus d'ESAC. Lloveras i Plaja (18).

## 8. QUAN ES POT PLANTEJAR DE REALITZAR ESTUDIS DE DISOMIA UNIPARENTAL?

S'han identificat diverses situacions que comporten un risc de disomia uniparental (UPD) superior al de la població general (29, 30). S'hauria de recomanar un estudi de diagnòstic prenatal d'UPD quan es vulgui continuar la gestació i ens trobem davant d'alguna d'aquestes situacions:

- Trisomies 6, 7, 11, 14,15 i 20 en mosaic o en línia pura confinades a la placenta. El risc d'UPD en CPM de trisomia 15 és del 11-25 % (segons les sèries).
- Trisomies 6, 7, 11, 14,15 i 20 en mosaic de nivell II al LA.
- Translocacions robertsonianes entre cromosomes homòlegs, generalment isocromosomes, dels parells 14 i 15 (familiars i *de novo*). El risc d'UPD en un portador equilibrat de translocació robertsoniana entre homòlegs és del 66 %.
- Cromosoma marcador petit extra (ESAC) derivat del cromosoma 14 i 15 (*de novo*). El risc d'UPD en un inv dup del parell 15 (ESAC més freqüent) és de l'1,6 % al 7,7 % (segons les sèries).

- Troballes ecogràfiques compatibles amb alguna síndrome d'UPD.

Observacions:

- El risc d'UPD en la descendència d'un portador equilibrat de translocació robertsoniana entre cromosomes no homòlegs és del 0,6 % (31). Cal tenir en compte que el risc existeix tant si el fetus presenta la translocació com si té el cariotip normal. Aquest baix percentatge fa opcional en la majoria dels casos un estudi prenatal d'UPD. També es pot plantejar com a opcional l'estudi d'UPD en casos de translocacions recíproques que afectin cromosomes amb impressió genètica i amb risc de segregació meiótica 3:1 (23, 32).
- L'estudi s'ha de realitzar en una mostra fetal (en la línia diploide en cas de trisomia en mosaic) i en l'ADN del progenitor, i com a mínim amb dos marcadors polimòrfics informatius en el cromosoma implicat.

REGIÓ CROMOSÒMICA	MECANISME GENÈTIC	SÍNDROME	MARCADORS ECOGRÀFICS
<b>6q24</b>	UPDpat	Diabetis neonatal transitòria	<u>Prenatal</u> : RCIU
<b>7p11.2</b>	UPDmat	Silver Russell	<u>Prenatal</u> : RCIU
<b>11p15</b>	UPDpat	Beckwith-Wiedemann	<u>Prenatal</u> : Polihidramni, macrosoma, prematuritat, placenta gran
<b>14q32</b>	UPDpat	Kagami-Ogata	<u>Prenatal</u> : RCIU, Polihidramni, placenta gran
<b>14q32</b>	UPDmat	Temple	<u>Prenatal</u> : RCIU
<b>15q11q13</b>	UPDpat	Angelman	<u>Prenatal</u> : -
<b>15 q11q13</b>	UPDmat	Prader Willi	<u>Prenatal</u> : Disminució de moviments fetals i pes menor en comparació amb germans
<b>20q13.32</b>	UPDpat	Pseudohipoparatiroidisme i osteodistròfia hereditària d'Albright	<u>Prenatal</u> : -
<b>20q13.32</b>	UPDmat	Microcefàlia, talla baixa, dificultats d'alimentació	<u>Prenatal</u> : RCIU

**Taula 6.** Síndromes causades per la disomia uniparental dels cromosomes amb impressió genètica.

## 9. ALGUNS COMENTARIS EN RELACIÓ AMB LES NOVES TECNOLOGIES

**9.1 Array de dosi.** Avui en dia hi ha una certa tendència en substituir el cariotip pels *arrays* de dosi i la QF-PCR com a primera estratègia a seguir segons la indicació de risc, tant per mostres de vellositats coriòniques com per líquids amniòtics (33). Hi ha dos tipus d'*arrays* de dosi: els de CGH i els de SNP. L'*array* de CGH és un suport amb sondes d'ADN que permet detectar guanys o pèrdues d'ADN mitjançant la hibridació genòmica comparada (CGH). L'*array* de SNPs és un suport amb sondes d'ADN que permet detectar polimorfismes d'un nucleòtid (SNP) i guanys o pèrdues d'ADN. Els *arrays* detecten un 1,7 % més d'anomalies en gestacions sense marcadors ecogràfics i cariotip normal, i un 6 % més quan els marcadors ecogràfics són positius i el cariotip és normal (34). Cal tenir en compte, però, que cada

procediment té les seves limitacions i que malgrat que els *arrays* tenen més capacitat de detecció que el cariotip, no detecten alteracions equilibrades, triploïdies (excepte *arrays* amb SNPs), mosaics de baix grau o compensats (33). És molt recomanable tenir un cultiu de reserva per poder disposar de material en cas necessari.

**9.2 NIPT.** Com que el DNA que analitzen els estudis de cribratge no invasiu (NIPT) prové del trofoblast, s'ha de tenir en compte que els CPM tipus I i III seran falsos positius i els TFM tipus V seran falsos negatius (35). Pel fet que el NIPT no és una prova diagnòstica, s'ha d'utilitzar un procediment invasiu per tal de confirmar-ne el resultat. I sempre cal un assessorament genètic preanalític i postanalític perquè s'informi dels límits de la tècnica i de la possibilitat de fer un estudi citogenètic de líquid amniòtic o vellositats coriòniques com a confirmació dels resultats de risc alt d'anomalia (7, 36).

NIPT*	ECOGRAFIA	Procediment invasiu	OBSERVACIONS:
Anomalia	Marcador o anomalia ecogràfica associades amb el resultat	VC (QF-PCR i/o cariotip o <i>array</i> #)	Cariotip de líquid amniòtic si la VC surt normal o en mosaic
Anomalia	Normal	LA (QF-PCR o FISH o cariotip o <i>array</i> #)	Podria evitar-se el procediment invasiu en casos de triploïdia
Síndromes microdeleció/microduplicació	Amb o sense marcador o anomalia ecogràfica associades amb el resultat	VC o LA (FISH o <i>array</i> )	Estudi amb FISH o <i>array</i> de líquid amniòtic si la VC surt normal

**Taula 7.** Estratègies suggerides per confirmar un resultat patològic de NIPT.

\*NIPT (acrònim de l'anglès *non-invasive prenatal test*).

# Per triploïdies, *arrays* amb SNPs

## 10. ACRÒNIMS

ACC: Associació de Citogenètica Clínica

AEDP: Associació Espanyola de Diagnòstic Prenatal

CPM: mosaic confinat a la placenta (acrònim de l'anglès *confined placental mosaicism*)

DC: defecte congènit

ECA: Associació Europea de Citogenètica

ESAC: cromosoma marcador extra (acrònim de l'anglès *extra structurally abnormal chromosome*)

FISH: hibridació *in situ* fluorescent (acrònim de l'anglès *fluorescence in situ hybridization*)

LA: líquid amniòtic

NIPT: cribratge prenatal no invasiu (acrònim de l'anglès *non-invasive prenatal test*)

QF-PCR: reacció en cadena de la polimerasa quantitativa i fluorescent (acrònim de l'anglès *quantitative fluorescence - polymerase chain reaction*)

TFM: mosaic vertader fetal (acrònim de l'anglès *true fetal mosaicism*)

SNP: polimorfisme d'un sol nucleòtid (acrònim de l'anglès *single nucleotid polymorphism*)

UPD: disomia uniparental (acrònim de l'anglès *uniparental disomy*)

VC: vellositats coriòniques

## 11. BIBLIOGRAFIA

- (1) Hsu LYF, Kaffe S, Jenkins E, Alonso L, Benn PA, David K, *et al.* Proposed guidelines for diagnosis of chromosome mosaicism in amniocytes based on data derived from chromosome mosaicism and pseudomosaicism studies *Prenat Diagn* 1992;12(7):555-573.
- (2) Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. Specific Constitutional Cytogenetic Guidelines A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. E.C.A. Permanent Working Group for Cytogenetics and Society. E.C.A. European Cytogeneticists Association NEWSLETTER 2012;29:11-19.
- (3) Hsu LYF, Benn PA. Revised Guidelines for the Diagnosis of Mosaicism in Amniocytes. *Prenat Diagn* 1999;19(11):1081-1082.
- (4) Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford: Oxford monographs on medical genetics; 2012.
- (5) Kalousek DK, Dill FJ. Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions. *Science* 1983;221(4611):665-667.
- (6) Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS) - diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centers contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn* 1997;17(9):801-820.
- (7) Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.
- (8) Simoni G, Brambati B, Danesino C, Rossella F, Terzoli G L, Ferrari M, *et al.* Efficient direct chromosome analyses and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 1983;63(4):349-357.
- (9) Rooney DE, Czepulkowski BH. Human cytogenetics: a practical approach. Oxford: Oxford University Press; 1986.
- (10) Grati FR, Malvestiti F, Grimi B, Gaetani E, Di Meco AM, Trotta A, *et al.* QF-PCR as a substitute for karyotyping of cytotrophoblast for the analysis of chorionic villi: advantages and limitations from a cytogenetic retrospective audit of 44,727 first-trimester prenatal diagnoses. *Prenat Diagn* 2013;33(5):502-508.
- (11) Ramos C, Gabarrón J. Normas y principios generales para los laboratorios de Citogenética Clínica y Diagnóstico Prenatal. *Progresos en diagnóstico prenatal* 1996;8:255-261.
- (12) ACC Professional guidelines for clinical cytogenetics prenatal diagnosis best practice guidelines (2009) v1.00. <[http://www.cytogenetics.org.uk/prof\\_standards/acc\\_general\\_bp\\_mar2007\\_1.04.pdf](http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_general_bp_mar2007_1.04.pdf)> (Accés 2018\_08\_20).
- (13) Featherstone T, Cheung SW, Spitznagel E, Peakmann D. Exclusion of chromosomal mosaicism in amniotic fluid cultures: determination of number of colonies needed for accurate analysis. *Prenat Diagn* 1999;14(11):1009-1017.
- (14) Hook E.B. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90 %, 95 %, and 99 % confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 1997;29(1):94-97.
- (15) Toutain J, Labeau-Gaüzere C, Barnetche T, Horovitz J, Saura R. Confined placental mosaicism and pregnancy outcome: a distinction needs to be made between types 2 and 3. *Prenat Diagn* 2010;30(12-13):1155-1164.
- (16) Cuatrecasas E, Masip E, Escabias T, Català V, Serés-Santamaría A, Vidal F, *et al.* Mosaicos cromosómicos en vellosidad. *Progresos en diagnóstico prenatal* 2013;24(3):99-107.
- (17) American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. American College of Obstetricians and Gynecologists 2016;162.
- (18) Lloveras E, Plaja A. Reestructuraciones compatibles con un fenotipo normal detectadas en diagnóstico prenatal. *Diagn Prenat* 2013;24(3):117-125.
- (19) Tan-Sindhunata G, Castedo S, Leegte B, Mulder I, vd Veen AY, vd Hout AH, *et al.* Molecular cytogenetic characterization of a small, familial supernumerary ring chromosome 7 associated with mental retardation and an abnormal phenotype. *Am J Med Genet* 2000;92:147-152.
- (20) Giardino D, Finelli P, Russo S, Gottardi G, Rodeschini O, Atza MG, Natacci F, *et al.* Small familial supernumerary ring chromosome 2: FISH characterization and genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet* 2002;111(15):319-323.
- (21) Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res* 2004;107(1-2):55-67.
- (22) Al Ageeli E, Drunat S, Delanoë C, Perrin L, Baumann C, Capri Y, Fabre-Teste J, *et al.* A. Duplication of the 15q11-q13 region: clinical and genetic study of 30 new cases. *Eur J Med Genet* 2014;57(1):5-14
- (23) Dawson AJ, Chernos J, McGowan-Jordan J, Lavoie J, Shetty S, Steinraths M, *et al.* Canadian College of Medical Geneticists committees. CCMG guidelines: prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy. *Clin Genet* 2011;79(2):118-124.
- (24) Liehr T, Mrasek K, Hinreiner S, Reich D, Ewers E, Bartels I, *et al.* Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45,X/46,X,+mar karyotype - 17

new cases and a review of the literature. *Sex Dev* 2007;1(6):353-362.

(25) Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. A Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genetics in Medicine* 2010; 12, 52–55.

(26) Gersen S, Keagle M (dirs). *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Totowa, NJ: Human Press; 2005.

(27) Graf MD, Christ L, Mascarello JT, Mowrey P, Pettenati M, Stetten G, *et al.* Redefining the risks of prenatally ascertained supernumerary marker chromosomes: a collaborative study. *J Med Genet* 2006;43(8):660–664.

(28) Cotter PD, Drexler K, Corley AM, Covert SM, Moland JS, Govberg IJ, *et al.* Prenatal diagnosis of minute supernumerary marker chromosomes. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:27–38.

(29) Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD, Ledbetter DH. American college of medical genetics statement on diagnostic testing for uniparental disomy. *Genet in Medicine* 2001;3(3):206-211.

(30) Kotzot D. Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):100-5.

(31) Shaffer LG. Risk estimates for uniparental disomy following prenatal detection of a nonhomologous Robertsonian translocation. *Prenat Diagn* 2006;26(4):303-307.

(32) Soler A, Sánchez A, Margarit E, Badenas C, Milà M. Diagnóstico prenatal de disomía uniparental. *Diagn Prenat* 2013;24:108-116.

(33) Del Campo M, Plaja A, Casals E., Figueres F, *et al.* Recomanacions per a l'aplicació clínica de procediments basats en la matriu genòmica en el diagnòstic prenatal d'aneuploidies. *In vitro veritas* 2015;16:58-61.

(34) American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol* 2016;127(5):e108-122.

(35) Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JC, Bajaj K, *et al.* Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results. *Genet Med* 2014;16(8):620-624

(36) Borrell A, Casals E, Albaiges G, Vendrell T, De la Chica R, Plaja A, *et al.* Recomanacions per a l'aplicació clínica de la detecció d'aneuploidies en el DNA fetal lliure en la sang materna. *In vitro veritas* 2017;18:46-50.



karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

## Annex

### Fitxes dels cromosomes

#### Cromosoma 1

**Trisomia:** Les gestacions amb trisomia 1 gairebé mai arriben a l'estadi de gestacions reconegudes clínicament, les poques que han estat reportades corresponen a ous buits (sense pol embrionari) (Vicic *et al.*, 2008).

**Mosaic:** La trisomia 1 en mosaic s'ha descrit en algun cas de mosaic confinat a la placenta (sense confirmació en teixits fetals) (Howard *et al.*, 1995).

#### Bibliografia

Howard PJ, Cramp CE, Fryer AE. Trisomy 1 mosaicism only detected on a direct chromosome preparation in a neonate. *Clin Genet* 1995;48(6):313-316.

Vicic A, Roje D, Strinic T, Stipoljev F. Trisomy 1 in an early pregnancy failure. *Am J Med Genet Part A* 2008;146A(18):2439-2441.

#### Cromosoma 2

**Trisomia:** La trisomia 2 és molt poc freqüent i es considera letal si no es troba en mosaic.

**Mosaic:** En VC la trisomia 2 en mosaic és més freqüent que en LA i generalment es troba confinada a la placenta i per tant és de bon pronòstic. Així ho demostren el 100 % dels 82 casos estudiats per Grati *et al.* (2017). La presència d'un baix nombre de cèl·lules amb trisomia 2 és freqüent en els cultius de LA de fetus sans, per tant el resultat de LA no ens treu de dubtes. Si existeixen anomalies ecogràfiques, el pronòstic és dolent, i si les ecografies són normals, el pronòstic és bo (Sifakis *et al.*, 2010). Com a CPM s'associa a una restricció de creixement intrauterí (RCIU).

La trisomia 2 en mosaic al LA també és rara i generalment són restes d'un CPM. Detectada en mosaic al LA, el risc de defecte congènit és del 83 % (15/18 casos; Wallerstein *et al.*, 2015).

**UPD:** No hi ha evidència clara d'impressió genètica en aquest cromosoma.

#### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agarti C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal Mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2017;42:39-52.

Sifakis S, Staboulidou I, Maiz N, Velissariou V, Nicolaidis KH. Outcome of pregnancies with trisomy 2 cells in chorionic villi. *Prenat Diagn* 2010;30(4):329-332.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes:

#### Cromosoma 3

**Trisomia:** La trisomia 3 completa és rara i letal. La majoria de casos en què es detecta a les VC és amb desenvolupament normal del fetus, i s'observa com a CPM.

**Mosaic:** El risc de DC al LA és del 80 % (4/5 casos, Wallerstein *et al.*, 2015). De dos casos presentats per Hsu *et al.* (1992) amb un 5 % i un 36 % de mosaïcisme, un va presentar el fenotip normal i, en canvi, en l'altre s'observaren múltiples defectes congènits i va morir als 18 mesos d'haver nascut. En els altres 3 casos amb mosaic al LA s'ha observat RCIU i altres troballes ecogràfiques com oligohidramni, però el desenvolupament al néixer és normal (Tang *et al.*, 2017).

#### Bibliografia

Hsu L, Ming-Tsung Y, Neu R, Van Dyke D, Benn P, Bradshaw C, *et al.* Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 1997;19(11):1081-1082.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

Tang W, Wu Y, Liu J, Ren W. Prenatal diagnosis of low-level trisomy 3 mosaicism. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2017, 56:114-115.

#### Cromosoma 4

**Trisomia:** La trisomia 4 és molt poc freqüent i es considera letal si no es troba en mosaic.

**Mosaic:** Detectada en VC sovint és un CPM (el 80 %, 4/5 casos; Grati *et al.*, 2017). Un percentatge baix de mosaïcisme i una ecografia normal s'associen a una bona prognosi, sobretot si no hi ha malformacions majors (Gentile *et al.*, 2005). En tots els casos, els estudis de confirmació detecten la trisomia 4 a la pell o a la mucosa bucal, però no en sang perifèrica, on s'observava un cariotip normal (Gentile *et al.*, 2005). Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 60 % (3/5 casos; Wallerstein *et al.*, 2015).

#### Bibliografia

Gentile M, Volpe P, Cariola F, Di Carlo A, Marotta V, Buonadonna AL, *et al.* Prenatal Diagnosis of Chromosome 4 Mosaicism: Prognostic Role of Cytogenetic, Molecular, and Ultrasound/MRI Characterization. *American Journal of Medical Genetics* 2005;136A:66-70.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 5

**Trisomia:** La trisomia 5 és molt poc freqüent i es considera letal si no es troba en mosaic. Se'n coneixen com a mínim 14 casos, 4 dels quals no tenen seguiment ni descripció fenotípica. Dels 10 casos restants, 3 tenien anomalies fenotípiques, i van ser confirmats al teixit fetal (Villa *et al.*, 2007).

**Mosaic:** En una revisió de 5 casos de VC amb trisomia 5 en mosaic, es van observar 2 casos al citotrofoblast i 3 casos només al mesènquima. En cap cas la trisomia es va confirmar al LA (Grati *et al.*, 2017). En una altra revisió de 5 casos de LA amb trisomia 5 en mosaic, 3 casos van ser normals (mosaics del 7 al 81 %) i 2 casos (mosaics del 25 al 40 %) presentaven anomalies fenotípiques al naixement (RCIU, cardiopatia, anomalies genitals i craneofacials). En aquests 2 casos la trisomia es va confirmar al teixit del cordó, la placenta o la pell. En 2/3 casos normals hi ha seguiment i estudis de confirmació negatius a la sang, la pell i la placenta (Hsu *et al.*, 1997, Wallerstein *et al.*, 2015). Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 40 % (2/5 casos; Wallerstein *et al.*, 2015).

El percentatge de cèl·lules amb trisomia 5 no és un indicador fiable del risc d'anomalia fenotípica fetal (Hsu *et al.*, 1997).

### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Hsu L, Ming-Tsung Y, Neu R, Van Dyke D, Benn P, Bradshaw C, *et al.* Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 1997;19(11):1081-1082.

Villa N, Redaelli S, Borroni C, Colombo C, Roncaglia N, Sala E, *et al.* Fetal trisomy 5 mosaicism: case report and literature review. *Am J Med Genet A* 2007;143A(19):2343-2346.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 6

**Trisomia:** La trisomia 6 és rara i es considera letal si no es troba en mosaic.

**Mosaic:** Se'n coneixen dos casos en VC. En un fetus la trisomia es va observar només en cultiu llarg i en l'altre en

cultiu llarg i curt. En tots dos casos les troballes no van ser confirmades al LA (Dawson *et al.*, 2011). Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 17 % (1/6 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). En una revisió de sis fetus es va mostrar un sol cas (amb un mosaic del 33 %) amb anomalies fenotípiques (creixement intrauterí retardat, anomalies craniofacials i d'extremitats). En els fetus amb fenotip normal el percentatge de cèl·lules amb trisomia era del 6-10 %.

**UPD:** El cromosoma 6 està sotmès a impressió genètica.

### Bibliografia

Dawson AJ, Chernos J, McGowan-Jordan J, Lavoie J, Shetty S, Steinrath M, *et al.* Canadian College of Medical Geneticists committees. CCMG guidelines: prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy. *Clin Genet* 2011;79(2):118-124.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 7

**Trisomia:** La trisomia 7 completa és rara i letal.

**Mosaic:** En VC, el mosaic de trisomia 7 ha estat reportat en 29 casos de CPM en l'estudi de Hahnemann *et al.* (1996), i cap cas va ser confirmat al fetus. La mateixa evolució ha estat descrita en 5 casos a l'estudi de Sachs *et al.* (1990) i en 83 casos al de Grati *et al.* (2017). En l'estudi de Kalousek *et al.* (1996) sobre 14 casos només un d'aquests va resultar tenir disomia uniparental de cromosoma 7. Respecte a la seva detecció al LA, la majoria són casos fenotípicament normals al néixer. Hsu *et al.* (1997) van resumir les troballes de 8 casos. Només n'hi havia un amb asimetria facial, retard de desenvolupament i que va presentar hipomelanosí d'Ito als 7 anys. Wallerstein *et al.* (2015) observen en els mosaics de trisomia 7 al LA un risc de DC del 31 % (4/13 casos).

**UPD:** El cromosoma 7 està sotmès a impressió genètica.

### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Hahnemann JM, Vejerslev LO. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC)--fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy. *Am J Med Genet* 1996;70(2):179-187.

Hsu LY, Yu MT, Neu RL, Van Dyke DL, Benn PA, Bradshaw CL, *et al.* Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 1997;17(3):201-242.

Kalousek DK, Langlois S, Robinson WP, Telenius A, Bernard L, Barrett IJ, *et al.* Trisomy 7 CVS mosaicism: pregnancy

outcome, placental and DNA analysis in 14 cases. *Am J Med Genet* 1996;65(4):348-352.

Sachs ES, Jahoda MG, Los FJ, Pijpers L, Reuss A, Wladimiroff JW. Interpretation of chromosome mosaicism and discrepancies in chorionic villi studies. *Am J Med Genet* 1990;37(2):268-271.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

Chen CP1, Lin HM, Su YN, Chern SR, Tsai FJ, Wu PC *et al.* Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 9. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2010;49(3):549-553.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 8

**Trisomia:** La trisomia de cromosoma 8 completa és rara i letal.

**Mosaic:** Es van considerar CPM 32 de 34 casos (94 %) de mosaics a les VC (Grati *et al.*, 2017). En els casos en què la trisomia 8 és un mosaic vertader, la seva detecció pot ser complicada ja que pot variar en funció del teixit estudiat: s'observa en proporció baixa a les cèl·lules citotrofoblàstiques, una elevada presència al mesènquima i novament en baixa proporció al LA i als limfòcits (sang fetal) (Wolstenholme, 1996). Detectada en mosaic el LA el risc de DC és del 17 % (3/18 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). Cal remarcar que la no detecció de la trisomia 8 al LA no descarta la presència del mosaic al fetus.

#### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

Wolstenholme J. Confined placental mosaicism for trisomies 2,3,7,8,9,16 and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization. *Prenat Diagn* 1996;16:511-524.

### Cromosoma 9

**Trisomia:** La trisomia 9 completa és letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC generalment és un CPM (21/21 casos; Grati *et al.*, 2017).

En una revisió de casos reportats amb trisomia 9 detectats al LA (Chen *et al.*, 2010) es recopilen 37 casos i, d'aquests, 24 (el 65 %) presenten malformacions ecogràfiques. Aquestes dades són semblants a les reportades per Wallerstein *et al.* (2015), que xifren el risc de DC en el 63 % (19/30 casos).

#### Bibliografia

### Cromosoma 10

**Trisomia:** La trisomia 10 és una anomalia cromosòmica rara i letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC generalment és un CPM (12/12 casos; Grati *et al.*, 2017). No es coneix el risc de DC quan es detecta en mosaic al LA, ja que tan sols se'n coneixen descripcions esporàdiques. En una revisió recent de fetus amb trisomia 10, s'observa un increment de translucència nual, higròma i defectes a les extremitats. També s'han descrit altres anomalies com, micrognàtia, enfonsaments facials, defectes cardíacs, agenèsia renal unilateral i RCIU (Lévy *et al.*, 2013).

#### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Lévy J, Jouannic JM, Saada J, Dhombres F, Siffroi JP, Portnoï M.F. Prenatal diagnosis of bilateral ectrodactyly and radial agenesis associated with trisomy 10 mosaicism. *Case Reports in Genetics* 2013; Article ID 592702.

### Cromosoma 11

**Trisomia:** La trisomia 11 completa és rara i letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC generalment és un CPM (5/5 casos; Grati *et al.*, 2017). Al LA almenys n'hi ha 4 casos descrits, en els quals es va detectar trisomia 11 que no es va confirmar a nivell postnatal, i amb un fenotip normal (Basel-Vanagaite *et al.*, 2006). Aquests casos són els que reporten Wallerstein *et al.* (2015), que xifren el risc de DC en el 0 % (0/4 casos).

Cal remarcar que Balasubramanian *et al.* (2011) van reportar l'estudi citogenètic d'unes restes abortives d'un cas en què es va detectar trisomia 11 en mosaic a la pell i un cariotip normal a la placenta; l'estudi morfològic fetal de les 20 setmanes va detectar agenèsia renal bilateral i oligohidramni entre altres, i per aquest motiu es va interrompre la gestació.

**UPD:** El cromosoma 11 està sotmès a impressió genètica.

#### Bibliografia

Balasubramanian M, Peres LC, Pelly D. Mosaic trisomy 11 in a fetus with bilateral renal agenesis: co-incidence or new association. *Clin Dysmorphol* 2011;20(1):47-49.

Basel-Vanagaite L, Davidov B, Friedman J, Yeshaya Y, Magal N, Drasinover V, *et al.* Amniotic trisomy 11 mosaicism--is it a benign finding? *Prenat Diagn* 2006;26(9):778-781.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 12

**Trisomia:** La trisomia 12 completa és rara i letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC sovint és un CPM (el 93 %, 13/14 casos; Grati *et al.*, 2017). Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 21 % (6/28 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). El risc de patir DC podria estar relacionat amb el percentatge de cèl·lules amb trisomia (Chen *et al.*, 2017). Sembla que hi ha una selecció natural contra els mascles mosaic, de manera que s'observa més presència de femelles mosaic. No s'observa a la sang fetal però sí en altres teixits fetals com la pell, el cordó, l'orina o el cartílag. Les alteracions ecogràfiques descrites són artèria umbilical única, defectes cardíacs, hidronefrosi o absència d'imatge d'estómac (Chen *et al.*, 2013).

#### Bibliografia

Chen CP, *et al.* Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of low-level mosaic trisomy 12 at amniocentesis associated with a favorable pregnancy outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56(2): 238-242.

Chen CP, Su hYN, Su JW, Chern SR, Chen YT, Chen LF, *et al.* Mosaic trisomy 12 at amniocentesis: Prenatal diagnosis and molecular genetic analysis. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2013;(53)97-105.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 13

**Trisomia:** La síndrome de Patau es troba aproximadament en 1 de cada 10 000 nadons nascuts vius, i en l'1 % dels avortaments espontanis.

**Mosaic:** Detectada a les VC sense signes ecogràfics sovint és un CPM (el 98 %, 45/46 casos; Grati *et al.* 2017). Detectada al LA el risc de DC és del 38 % (10/26 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). No hi ha una correlació establerta entre el grau de mosaïcisme i els efectes fenotípics (Griffith *et al.*, 2009).

#### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Griffith CB, Vance GH, Weaver DD. Phenotypic variability in trisomy 13 mosaicism: two new patients and literature review. *Am J Med A* 2009; 149A(6):1346-58.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 14

**Trisomia:** La trisomia 14 completa és rara i letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC sovint és un CPM (el 92 %, 12/13 casos; Grati *et al.*, 2017). Si es detecta al LA, el risc de defectes congènits és alt (el 43 % en una revisió de 7 casos (Wallerstein *et al.*, 2015) i el 50 % en una revisió de 10 casos (Chen *et al.*, 2013) i no està correlacionat amb el grau de mosaïcisme. El risc és del 100 % si s'acompanya d'UPD en la línia cel·lular disòmica.

**UPD:** El cromosoma 14 està sotmès a impressió genètica.

#### Bibliografia

Chen CP, Wang KG, Ko TM, Chern SR, Su JW, Town DD, Wang W. Mosaic trisomy 14 at amniocentesis: prenatal diagnosis and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52(3):446-9.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 15

**Trisomia:** La trisomia 15 completa és rara i letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC sovint és un CPM (29/29 casos, Grati *et al.*, 2017; 28/29 casos, EUCROMIC, 1999). S'ha observat 1 cas addicional confirmat (Silva *et al.*, 2015). Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 58 % (7/12 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). Com més cèl·lules trisòmiques hi ha, el pronòstic és pitjor. S'associa a una anomalia ecogràfica, a defectes cardíacs i a RCIU.

**DUP:** El cromosoma 15 està sotmès a impressió genètica.

### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

[No authors listed] Trisomy 15 CPM: probable origins, pregnancy outcome and risk of fetal UPD: European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EUCROMIC). *Prenat Diagn* 1999;19:29-35.

Silva M, Alves C, Pedro S, Marques B, Ferreira C, Furtado J, *et al.* Trisomy 15 mosaicism: Challenges in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2847-50.

Wallerstein R, Dawson AJ, Chernos J, McGowan-Jordan J, Lavoie J, Shetty S, *et al.* Canadian College of Medical Geneticists committees. CCMG guidelines: prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy. *Clin Genet* 2011;79(2):118-124.

## Cromosoma 16

**Trisomia:** La trisomia 16 completa és letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC sovint és un CPM (el 91 %, 20/22 casos; Grati *et al.*, 2017) Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 64 % (27/42 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). També s'ha descrit risc de malformacions fetals als CPM observats en VC, tot i que amb un percentatge més baix que en els mosaics de LA (el 33,3 % *vs.* el 70 % en la revisió recent de Sparks *et al.*, 2017). Les alteracions més freqüents són cardíaques i genitourinàries (hipospàdies). Tant els CPM com els mosaics de trisomia 16 al LA s'associen a un risc augmentat de RCIU, a un part prematur i a un baix pes del nadó al naixement, així com a un risc de preeclàmpsia, i els riscos són més elevats en els mosaics en LA que en els CPM.

**UPD:** No hi ha una evidència clara d'impressió genètica en aquest cromosoma (Scheuvens *et al.*, 2017).

### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Scheuvens R, Begemann M, Soellner L, Meschede D, Raabe-Meyer G, Elbracht *et al.* Maternal uniparental disomy of chromosome 16 (upd(16)mat) Clinical features are rather caused by (hidden) trisomy 16 mosaicism than by upd(16)mat itself. *Clin Genet* 2017;92(1):45-51.

Sparks TN, Thao K, Norton ME. Mosaic trisomy 16: what are the obstetric and long-term childhood outcomes? *Genet Med* 2017;19:1164-1170.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

## Cromosoma 17

**Trisomia:** La trisomia 17 completa és molt rara i letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC generalment és un CPM (2/2 casos; Grati *et al.*, 2017). Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 32 % (6/19 casos; Wallestein *et al.*, 2015). La majoria dels pocs casos descrits de trisomia 17 en mosaic han estat detectats prenatalment (20/28 casos; Baltensperger *et al.*, 2016) i en tots l'estudi citogenètic postnatal de la sang perifèrica (limfòcits) ha estat normal. D'aquests casos, els que van ser aparentment normals al néixer tenien un cariotip normal als diversos teixits estudiats, mentre que en els que tenien anomalies congènites es confirmava el mosaic de trisomia 17 a la pell o en altres teixits. La proporció de trisomia 17 varia de pacient a pacient i de teixit a teixit, amb una gran variabilitat fenotípica.

### Bibliografia

Baltensperger A, Haischer G, Rohena L. Rare case of live born with confirmed mosaic trisomy 17 and review of the literature. *Clinical Case Reports* 2016;4(4):420-424.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

## Cromosoma 18

**Trisomia:** La síndrome d'Edwards es troba entre 1 de cada 6 000 i 1 de cada 8 000 nadons nascuts vius, i en el 0,8 % dels avortaments espontanis primerencs.

**Mosaic:** Detectada en mosaic a les VC sense signes ecogràfics sovint és un CPM (el 82,5 %, 47/57 casos; Grati *et al.*, 2017). Els signes ecogràfics associats a la trisomia 18 durant el primer trimestre són la transparència nucal augmentada, l'os nasal absent o reduït, anomalies del ductus venós, omfalocèle i malposició de mans. Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 55 % (17/31 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). Al segon trimestre les anomalies ecogràfiques més freqüents són les cardiopaties, polihidramni, RCIU.

### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

## Cromosoma 19

**Trisomia:** La trisomia 19 completa és molt rara i letal.

**Mosaic:** S'ha descrit com a mosaic en alguna pèrdua gestacional (Wang *et al.*, 2014), en algun estudi prenatal a les VC o al LA, i en un parell de nadons en publicacions molt antigues (Chen *et al.*, 1981; Rethoré *et al.*, 1981). La presència d'algunes cèl·lules amb trisomia 19 en mosaic també s'ha descrit en pacients amb la síndrome d'aneuploidies variegades (Micale *et al.*, 2019) a la sang i en altres teixits (Plaja *et al.* 2001).

Detectada a les VC generalment és un CPM (2/2 casos; Grati *et al.*, 2017). Al LA se n'ha descrit un únic cas amb un seguiment postnatal normal.

#### Bibliografia

Chen H, Yu CW, Wood MJ, Landry K. Mosaic trisomy 19 syndrome. *Ann Genet* 1981;24(1):32-3.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Hsu LY, Yu MT, Neu RL, Van Dyke DL, Benn PA, Bradshaw CL, *et al.* Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 1997;17:201-42.4.

Micale MA, Schran D, Emch S, Kurczynski TW, Rahman N, Van Dyke DL. Mosaic variegated aneuploidy without microcephaly: implications for cytogenetic diagnosis. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1890-1893.

Plaja A, Vendrell T, Smeets D, Sarret E, Gili T, Català V, Mediano C, Scheres JM. Variegated aneuploidy related to premature centromere division (PCD) is expressed in vivo and is a cancer-prone disease. *Am J Med Genet* 2001;98:216-223.

Rethoré MO, Debray P, Guesne MC, Amédée-Manesme O, Iris L, Lejeune J. Sur un cas de trisomie 19 en mosaïque. *Ann Genet* 1981;24(1):34-6.

Wang BT, Chong TP, Boyar FZ, Kopita KA, Ross LP, El-Naggar MM, *et al.* Abnormalities inspontaneous abortions detected by G-Banding and chromosomal analysis (CMA) at a national reference laboratory. *Mol. Cytogenet* 2014;7:33.

#### Cromosoma 20

**Trisomia:** La trisomia 20 completa és rara i letal.

**Mosaic:** Detectada a les VC sovint és un CPM (el 88 %, 30/34 casos; Grati *et al.*, 2017). Detectada en mosaic al LA el risc de DC és de l'11 % (30/280 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). Aquests mateixos estudis determinen que el risc de DC varia en funció del percentatge de T20 detectat al LA. Un altre estudi conclou que el risc de DC quan la T20 < 40 % és del 4 %, quan la T20 > 40 % s'incrementa fins el 28 % i quan la T20 > 80 % el risc pot arribar al 50 % (Robinson *et al.*, 2005).

La trisomia 20 en mosaic no s'expressa bé a la sang perifèrica i, per tant, aquest no és un teixit adequat per realitzar confirmacions (Baty *et al.*, 2001; Steinberg *et al.*, 2001;

Hartmann *et al.*, 2004; Wallerstein *et al.*, 2005; Morales *et al.*, 2010).

**UPD:** El cromosoma 20 està sotmès a impressió genètica.

#### Bibliografia

Baty BJ, Olson SB, Magenis RE, Carey JC. Trisomy 20 mosaicism in two unrelated girls with skin hypopigmentation and normal intellectual development. *Am J Med Genet* 2001;9(3):210-216.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Hartmann A, Hofmann UB, Hoehn H, Broecker EB, Hamm H. Postnatal confirmation of prenatally diagnosed trisomy 20 mosaicism in a patient with linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Pediatric Dermatology* 2004;21(6):636-644.

Morales C, Cuatrecasas E, Mademont-Soler I, Clusellas N, Peruga E, Català V, *et al.* Non-Mosaic trisomy 20 of paternal origin in chorionic villus and amniotic fluid also detected in fetal blood and other trissues. *Eur J Med Genet* 2010;53(4):197-200.

Robinson WP, McGillivray B, Lewis ME, Arbour L, Barrett I, Kalousek DK. Prenatally detected trisomy 20 mosaicism. *Prenat Diagn* 2005;25(3):239-244.

Steinberg Warren N, Soukup S, King JL, Dignan SJ. Prenatal diagnosis of trisomy 20 by chorionic villus (CVS): a case report with long-term outcome. *Prenat Diagn* 2001;21(3):1111-1113.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

Wallerstein R, Twersky S, Layman P, Kernaghan L, Aviv H, Pedro HF, *et al.* Long term follow-up of developmental delay in a child with prenatally-diagnosed trisomy 20 mosaicism. *Am J Med Genet* 2005;137A(1):94-97.

#### Cromosoma 21

**Trisomia:** La trisomia 21 s'associa a la síndrome de Down. És l'aneuploidia cromosòmica més freqüent amb una prevalença de l'1/600-700. El risc de trisomia es relaciona amb l'edat materna. El 90-95 % dels afectats tenen un cromosoma 21 extra, un 2-4 % presenten una translocació robertsoniana desequilibrada (Hook, 1982) i un 2-4 % presenten una T21 en mosaic d'origen postzigòtic (Mikkelsen, 1977).

**Mosaic:** Detectada a les VC i sense signes ecogràfics, en el 63 % de les ocasions es tracta d'un CPM (38/60 casos; Grati *et al.*, 2017). Detectada en mosaic al LA el risc de DC és del 51 % (49/98 casos; Wallerstein *et al.*, 2015).

#### Bibliografia

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:39-52.

Hook, EG. Epidemiology of Down syndrome. A: Pueschel, SM, Rynders, JE (dirs). *Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences.* Cambridge: Ware Press; 1982. .

Mikkelsen M. Down's syndrome cytogenetic epidemiology. *Hereditas* 1977;86: 45-59.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosoma 22

**Trisomia:** S'han descrit 24 casos nascuts amb trisomia 22 completa, amb una supervivència inferior a un mes. S'associa amb un 11-16 % dels avortaments espontanis (Heinrich *et al.*, 2013). Des del punt de vista prenatal, ecogràficament es detecta RCIU i oligohidramni (Schwendemann *et al.*, 2009).

**Mosaic:** Detectada a les VC generalment és un CPM (11/11 casos; Grati *et al.*, 2017) i al LA el risc de DC és del 71 % (10/14 casos; Wallerstein *et al.*, 2015). El mosaic del cromosoma 22 és una entitat rara però se'n descriuen casos amb supervivència neonatal. Presenta una clínica molt ben definida tot i que s'han publicat casos amb intel·ligència normal (Thomas *et al.*, 2004; Florez i Lacassie, 2005) i fenotip normal (Schwendemann *et al.*, 2009). Per tant, l'assessorament genètic és complicat, el fenotip no depèn del grau de mosaïcisme, així com tampoc de la distribució tissular de la trisomia, i tot i que les ecografies siguin normals, sempre existirà un cert risc de retard psicomotor que els progenitors hauran d'assumir.

### Bibliografia

Florez L, Lacassie Y. Mosaic trisomy 22: report of a patient with normal intelligence. *Am J Med Genet A* 2005;132A(2):223-225.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Hall HE, Surti U, Hoffner L, Shirley S, Feingold E, Hassold T. The origin of trisomy 22: evidence for acrocentric chromosome-specific patterns of nondisjunction. *Am J Med Genet* 2007;143A:2249-2255.

Heinrich T, Nanda I, Rehn M, Zollner U, Friauff E, Wirbelauer J, *et al.* Live-born trisomy 22: patient report and review. *Mol Syndromol* 2013;6:262-9.

Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, Miller RC, Devers P, Watson WJ. Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol* 2009;26(2):135-137.

Thomas S, Parker M, Tan J, Duckett D, Woodruff G. Ocular manifestation of mosaic trisomy 22: a case report and review of the literature. *Ophthalmic Genet* 2004;25(1):53-56.

Wallerstein R, Misra S, Dugar RB, Alem M, Mazzoni R, Garabedian MJ. Current knowledge of prenatal diagnosis of mosaic autosomal trisomy in amniocytes: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 2015;35(9):841-847.

### Cromosomes sexuals

**Aneuploidia completa:** Les pèrdues i els guanys complets de cromosomes sexuals són viables i s'associen a diversos fenotips (45,X: síndrome de Turner, 47,XXY: síndrome de Klinefelter, etc.), amb una incidència prenatal global de 1/250-300 (Gardner *et al.*, 2012).

**Mosaic a les VC:** La taxa de confirmació al LA dels mosaics detectats a les VC és del 33,3 %, essent del 6,8 %, 27,1 % i 56 % en funció de si s'ha trobat en cultiu curt, llarg o en tots dos. En força casos són CPM (66,5 % 113/170) (Grati *et al.*, 2017).

**Mosaic al LA:** Els mosaics dels cromosomes sexuals representen al voltant del 40-45 % dels mosaics trobats al LA. D'aquests, el mosaic 45,X/46,XX és el més freqüent: es troba en quasi la meitat dels casos (Hsu *et al.*, 1992; Méndez Rosado, 2009).

### Bibliografia

Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome abnormalities and genetic counseling.* Oxford: Oxford monographs on medical genetics; 2012.

Méndez Rosado, LA. Mosaïcisme cromosòmic en el diagnòstic prenatal citogenètic por cultivo de amniocitos. Centro Nacional de Genética Médica. 2009. Tesis del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

Milunsky A, Milunsky J. *Genetic Disorders and the Fetus—Diagnosis, Prevention, and Treatment.* 7 ed. New Jersey: Wiley Blackwell; 2016. [ISBN: 78-1-118-98152-8].

Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. A: Milunsky A, dir. *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment*, 3 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992:155.

Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. A: Milunsky A, dir. *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment*, 4 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998:179.

Robinson A, Bender BG, Linden MG. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. A: Milunsky A, dir. *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment*, 3 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992:155.

Koeberl DD, McGillivray B, Sybert VP. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet* 1995;57(3):661-666.

Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, *et al.* Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn* 2002;22(2):105-110. Grati 2017.

Grati FR, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, Simoni G. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:39-52.

Cariotip	Casos	Fenotip anòmal / casos amb informació (%)	Confirmacions citogenètiques / casos amb estudis de confirmació (%)	Anomalies trobades
45,X/46,XX	250	25/165 (15,2)	89/105 (84,8)	3 avortaments, 14 fenotips tipus Turner, 8 altres anomalies no Turner
45,X/46,XY*	104	6/85 (7,1)	45/60 (75,0)	3 disgenèsies gonadals, 2 fenotips femenins, 1 malformació als genitals
46,XY/47,XXY	61	2/37 (5,4)	35/35 (100,0)	1 amb RCIU, 1 amb peu bot (probablement no relacionat amb el mosaic XXY)
45,X/47,XXX	31	5/13 (38,5)	13/13 (100,0)	2 fenotips tipus Turner, 1 noutat de talla baixa, 2 avortaments
46,XY/47,XYY	28	2/17 (11,8)	11/14 (78,6)	1 amb hidronefrosi i coll curt, 1 avortament
46,XX/47,XXX	26	0/22 (0)	10/10 (100,0)	-
45,X/47,XYY	10	1/8 (12,5)	6/6 (100,0)	1 avortament amb peu bot i altres anomalies no relacionades amb XYY
45,X/46,XY/47,XYY	9	0/7 (0)	5/6 (83,3)	-
45,X/46,XX/47,XXX	7	0/3 (0)	4/4 (100,0)	-

#### Taula: Resum sexuals

\* Seguiment ecogràfic d'alta resolució amb vigilància especial dels genitals externs. Majoritàriament haurien de ser mascles; si són femelles, s'ha de controlar, mirar si tenen un fenotip tipus Turner, i es recomana fer un seguiment postnatal pel control del desenvolupament de gònades intraabdominals que podrien derivar en teixit amb potencial maligne.

#### Triploïdia

**Triploïdia:** La triploïdia o presència de tres cromosomes de cada parell cromosòmic representa aproximadament un 1 % de les concepcions clíniques amb una prevalença que es redueix fins a 1/10 000 al terme, amb una supervivència curta (Doshi *et al.*, 1983; Yaron *et al.*, 2004). És una troballa freqüent en avortaments de primer trimestre: representa al voltant del 12 % de les anomalies cromosòmiques (Soler *et al.*, 2017).

La triploïdia pot ser d'origen patern (diàndrica) o matern (digínica) amb 3 possibles cariotips: 69,XXX, 69,XXY, i 69,XYY. La triploïdia digínica és més viable que la diàndrica, s'identifica amb més freqüència en el període fetal i molt poc

sovint quan el nadó arriba a néixer (Baumer *et al.*, 2000). Les anomalies ecogràfiques de la triploïdia digínica inclouen RCIU, macrocefàlia relativa (desproporció entre cap i cos), una placenta petita i no quística. La triploïdia diàndrica es caracteritza per un fetus relativament ben desenvolupat amb una mida proporcional del cap o una microcefàlia relativa, una placenta anormalment gran i quística (Van de Laar *et al.*, 2002), i està associada a una mola hidatiforme parcial. Les anomalies estructurals fetals inclouen també anomalies del sistema nerviós central, facials, genitourinàries, cardíaques, gastrointestinals i de les extremitats (Chen *et al.*, 2007).

**Mosaic:** Els mosaics de triploïdia són molt poc freqüents: hi ha una trentena de pacients descrits amb un fenotip prenatal i postnatal similar però generalment més lleu que la triploïdia completa (Van de Laar *et al.*, 2002; Daniel *et al.*, 2003).



## Bibliografia

Baumer A, Balmer D, Binkert F, Schinzel A. Parental origin and mechanisms of formation of triploidy: a study of 25 cases. *Eur J Hum Genet* 2000;8:911-197.

Chen CP, Chien SCh, Lin HH. Prenatal Sonographic Features of Triploidy *J Med Ultrasound* 2007;15:175-182.

Daniel A, Wu Z, Darmanian A, Collins F, Jackson J. Three different origins for apparent triploid/diploid mosaics. *Prenat Diagn* 2003;23:529-534.

Doshi N, Surti U, Szulman AE. Morphologic anomalies in triploid liveborn fetuses. *Hum Pathol* 1983;14:716-723.

Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, *et al.* Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenet Genome Res* 2017;152:81-89.

Van de Laar I, Rabelink G, Hochstenbach R, Tuerlings J, Hoogeboom J, I van de Laara, *et al.* Diploid/triploid mosaicism in dysmorphic patients. *R Hochstenbacha. Clin Genet* 2002; 62: 376-382.

Yaron Y, Ochshorn Y, Tsabari S, Shina AB. First-trimester nuchal translucency and maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A can detect triploidy and determine the paternal origin. *Prenat Diagn* 2004;24:445-450.

in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenet Genome Res* 2017;152:81-89.

Stefanova I, Jenderny J, Kaminsky E, Mannhardt A, Meinecke P, Grozdanova L, *et al.* Mosaic and complete tetraploidy in live-born infants: two new patients and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2010;19:123-127.

## Tetraploïdia

**Tetraploïdia:** La tetraploïdia completa és una alteració generalment incompatible amb la vida i representa el 2-4 % de les anomalies cromosòmiques detectades en avortaments espontanis (Soler *et al.*, 2017). De tota manera, s'han diagnosticat com a mínim 10 pacients vius amb tetraploïdia completa. La majoria mostraven prenatalment un RCIU (Stefanova *et al.*, 2010).

**Mosaic:** La tetraploïdia en mosaic és molt infreqüent, però s'ha descrit en almenys 16 pacients vius (Stefanova *et al.*, 2010). La presència de cèl·lules tetraploides en mosaic és un fet habitual en els estudis cromosòmics prenatals, i s'observen tant en els cultius de VC (al 100 % dels cultius llargs i al 27 % dels cultius curts segons Noomen *et al.*, 2001), com en els cultius de LA (al 73 % dels cultius), amb una freqüència mitjana de metafases tetraploides del 8,9 % en VC i del 3,97 % en LA (Poitras i Sandstrom, 2006). De tota manera, la gran majoria es consideren artefactes del cultiu.

## Bibliografia

Noomen P, van den Berg C, de Ruyter JL, Van Opstal D, Los FJ. Prevalence of tetraploid metaphases in semidirect and cultured chorionic villi. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:129-32.

Poitras J, Sandstrom M. Prevalence of tetraploid metaphases in in situ cultures: a diagnostic quagmire. *J Association Genetic Technologists* 2006;S2. 32:101.

Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, *et al.* Overview of Chromosome Abnormalities