



## Aneuploidia recurrente en pérdida gestacional del primer trimestre: reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Mariana Hernández-Gómez,<sup>1</sup> Ricardo Meléndez-Hernández,<sup>2</sup> Walter H Rojas-Saiz,<sup>3</sup> Dan Maya-Goldsmit,<sup>4</sup> Dora Gilda Mayén-Molina<sup>5</sup>

### RESUMEN

El aborto ocurre en 15% de los embarazos clínicamente reconocidos. Sin embargo, 5% de las parejas tienen aborto recurrente, que significa más de dos abortos consecutivos, o no. Una de las principales causas de aborto espontáneo o recurrente es genética y la más relevante la anormalidad cromosómica. El único factor de riesgo hasta ahora claramente definido es la edad materna. Sin embargo, en pacientes con aborto recurrente se ha buscado algún otro factor que genere mayor predisposición a la aneuploidia y, por ende, riesgo de aborto recurrente. Uno de los mecanismos que pueden ser el vínculo entre riesgo de aneuploidia y edad materna son las concentraciones de hormona folículo estimulante que cuando están elevadas modifican la morfología del huso meiótico, lo que implica mayor riesgo de aneuploidia. En este artículo se revisa la bibliografía relevante del tema y se reporta el caso de una paciente con dos abortos, el primero con trisomía 13 y el segundo con trisomía 18.

**Palabras clave:** aneuploidia recurrente, aborto recurrente, trisomía 13, trisomía 18.

### ABSTRACT

Miscarriage is the loss of pregnancy before 20 weeks of gestation and occurs in 15% of clinically recognized pregnancies. However, 5% of couples present recurrent abortion, which means more than two losses whether consecutive or not. One of the main causes of both, spontaneous and recurrent abortion, are genetic. Within it, chromosomal abnormalities are the most important. So far, the only risk factor that has been clearly defined is maternal age. Nevertheless, in patients with recurrent abortion, there has been research on some other factors that generate a greater predisposition to aneuploidy, and consequently, recurrent abortion risk. One of the mechanisms that may be the link between aneuploidy risk and maternal age is the level of Follicle Stimulating Hormone (FSH). This is due to the fact that elevated levels of Follicle Stimulating Hormone have been found to modify the morphology of meiotic spindles, which in turn leads to a higher risk of aneuploidy. In this article we

present a literature review on the subject, as well as the case of a patient with two abortions, one of them with trisomy 13, and the other with trisomy 18.

**Key words:** Recurrent aneuploidy, recurrent miscarriage, trisomy 13, trisomy 18.

### RÉSUMÉ

L'avortement est la perte d'une grossesse avant la 20<sup>e</sup> semaine de gestation et survient dans 15 % des grossesses reconnues sur le plan clinique. Cependant, 5 % des couples ont des fausses couches récurrentes, ce qui signifie plus de deux fausses couches consécutives, ou pas. Certaines des principales causes d'avortement spontané ou récurrentes sont génétiques et ces les plus répandue d'anomalies chromosomiques. Le seul facteur de risque jusqu'à maintenant clairement définies est âge de la mère. Cependant, les patients présentant un avortement récurrent a cherché un autre facteur qui génère une susceptibilité accrue à l'aneuploidie et, par conséquent, le risque de fausse couche récurrente. Un des mécanismes qui peuvent être le lien entre le risque d'aneuploidia et âge de la mère sont des concentrations d'hormone folliculo - stimulante que lorsqu'ils sont élevés de modifier la morphologie du fuseau méiotique, qui implique un risque plus élevé de l'aneuploidie. Cet article passe en revue la littérature pertinente du sujet et signalé le cas d'un patient avec deux fausses couches, la première avec la trisomie 13 et la seconde avec clé de trisomie 18

**Most cles:** Aneuploidie récurrente, de fausses couches récurrentes, la trisomie 13, trisomie 18

### RESUMO

Aborto é a perda de uma gravidez antes da 20 semana de gestação e ocorre em 15% das gravidezes clinicamente reconhecidas. No entanto, 5% dos casais têm abortos recorrentes, o que significa mais de dois abortos consecutivos, ou não. Algumas das principais causas de aborto espontâneo ou recorrentes são genéticas e estas a anormalidade cromossômica mais prevalente. O único fator de risco até agora claramente definido é a idade materna. No entanto, pacientes com aborto recorrente tem procurado algum outro fator que

gera aumento da suscetibilidade a aneuploidia e, portanto, o risco de aborto espontâneo recorrente. Um dos mecanismos que podem ser o elo entre o risco de aneuploidia e idade materna são concentrações de hormônio folículo - estimulante que quando eles são ricos, modificar a morfologia do fuso meiótico, que implica maior risco de aneuploidia. Este artigo

**E**l aborto ocurre en alrededor de 15% de los embarazos clínicamente reconocidos. A pesar de que puede sobrevenir en cualquier momento del embarazo, es más frecuente durante el primer trimestre.<sup>1</sup> Las aneuploidias cromosómicas representan una de las principales causas de aborto en esta etapa de la gestación, con una frecuencia incluso de 50%. De éstas, 52% son trisomías, 18% monosomías, 22% poliploidias y 7% otro tipo de alteraciones estructurales o en estado de mosaico.<sup>2</sup>

El riesgo de aborto se modifica según el antecedente de la mujer, particularmente si ha tenido descendencia viva. En este caso, el riesgo es: sin aborto previo 5%, con un aborto previo de 20 a 25%, dos abortos previos de 25% y tres abortos previos 30%. En las pacientes sin descendencia viva y tres abortos previos el riesgo de recurrencia es de 30 a 40%. En parejas con un aborto y cariotipo normal,

revê a literatura relevante sobre o assunto e relatou o caso de um paciente com dois abortos, o primeiro com trissomia 13 e a segunda com

**Palabras clave:** Trissomia 18.: aneuploidia recorrente, abortos recorrentes, trissomia 13, trissomia 18

es más probable que sí ocurra otra pérdida y el estudio citogenético sea normal. En cambio, si hay una alteración cromosómica en un aborto previo, en caso de otra pérdida lo más probable es que ésta tenga también una alteración cromosómica.<sup>2</sup>

Por lo general, las alteraciones cromosómicas numéricas ocurren *de novo* y son más frecuentes debido a una no disyunción durante la gametogénesis de alguno de los progenitores. El factor de riesgo más claro para estas alteraciones numéricas es la edad materna mayor de 35 años.<sup>3</sup>

Una de las nuevas hipótesis sugiere que en ciertas parejas existe una predisposición genética a la aneuploidia, como las mutaciones mitocondriales, cambios en los husos meióticos o pérdida de los controles de replicación, entre otros factores que pueden interferir con la adecuada segregación de los cromosomas; sin embargo, aún no hay estudios concluyentes.<sup>2,3</sup>

Se reporta el caso de una pareja con dos abortos subsecuentes, con cariotipo anormal y una revisión de la bibliografía.

## CASO CLÍNICO

Se reporta el caso de una pareja integrada por una mujer de 41 y un hombre de 47 años de edad, sanos y no consanguíneos. El varón tiene tres hijos sanos y el antecedente de un aborto con una pareja previa. No se refiere ningún otro antecedente heredofamiliar de importancia. (Figura 1) Se enviaron a la consulta de genética por el antecedente de un aborto espontáneo a las 12 semanas de gestación, que resultó con un cariotipo 47,XX,+13. (Figura 2) Cinco meses después la pareja tuvo nuevamente un aborto a las ocho semanas de gestación con un cariotipo 47,XY,+18. (Figura 3)

Ambos embarazos fueron concebidos de forma espontánea y en las dos ocasiones se realizó estudio histopatológico. En los dos casos se reportaron fragmentos de decidua y endometrio hipersecretor de tipo gestacional y vellosidades coriónicas del primer trimestre. Debido a este

- 1 Médico genetista
- 2 Coordinador del Laboratorio de Citogenética, Unidad de Genética
- 3 Residente de segundo año de la especialidad de Patología Clínica, Hospital Ángeles Pedregal
- 4 Médico Ginecoobstetra.
- 5 Jefa de la Unidad de Genética  
Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado México

Correspondencia: Dra. Dora Gilda Mayén Molina  
Hospital Ángeles Lomas  
Vialidad de la Barranca s/n  
52763 Huixquilucan Estado México  
geneticalomas@aol.com

Recibido: agosto 2013  
Aceptado: septiembre 2013

Este artículo debe citarse como: Hernández-Gómez M, Meléndez-Hernández R, Rojas-Saiz WH, Maya-Goldsmit D, Mayén-Molina DG. Aneuploidia recurrente en pérdida gestacional del primer trimestre: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2013;81:733-737.

[www.femecog.org.mx](http://www.femecog.org.mx)

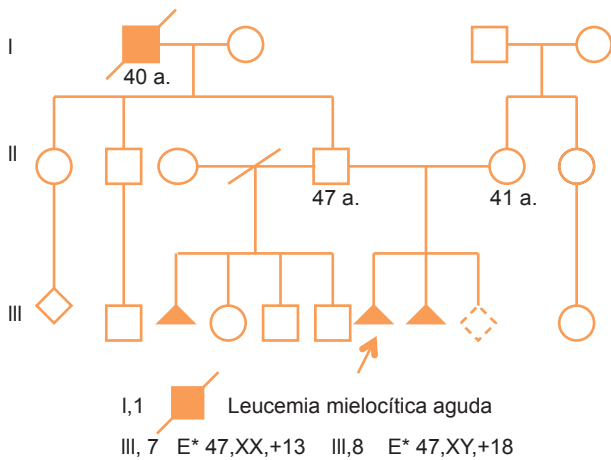


Figura1. Árbol genealógico del caso clínico

doble antecedente se realizó cariotipo en sangre periférica de la pareja con resultado normal: 46,XY,21pstk+ en él (Figura 4) y 46,XX en ella (Figura 5). Un año después la paciente se embarazó espontáneamente con evolución satisfactoria. Sin embargo, por el antecedente de dos abortos y de la edad materna se realizó amniocentesis para cariotipo fetal, con resultado 46,XY normal.

**DISCUSIÓN**

El aborto recurrente es una alteración reproductiva que afecta incluso a 5% de las parejas. Antes, el aborto recurrente se definía como dos o más pérdidas consecutivas del producto de la gestación; sin embargo, en la actualidad se ha establecido que no es requisito que las pérdidas

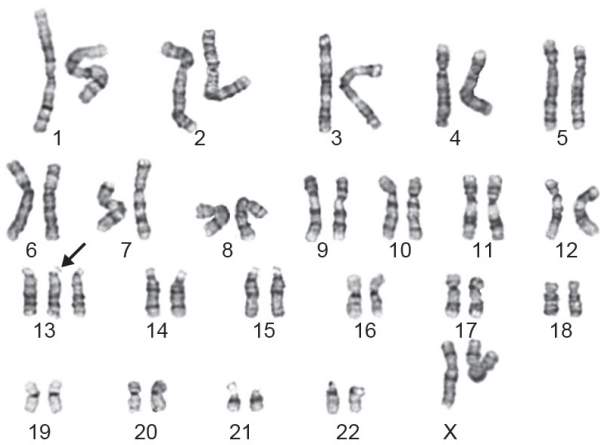


Figura 2. Cariotipo de III-7 47,XX,+13

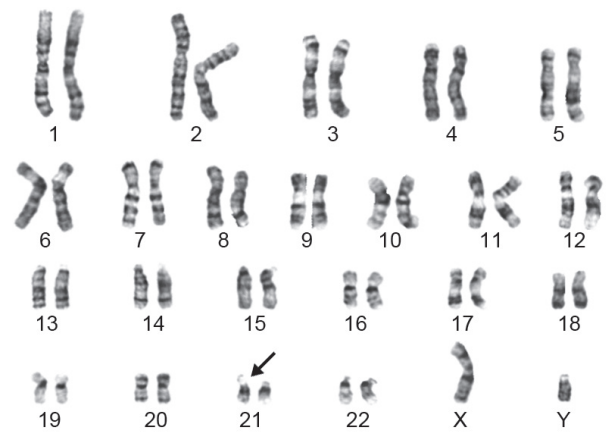


Figura 4. Cariotipo 46,XY,21pstk+

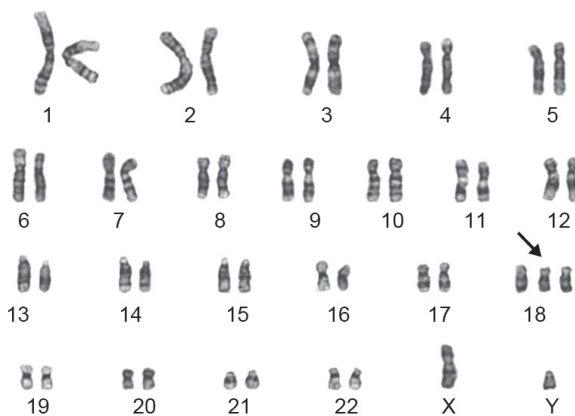


Figura 3. Cariotipo de III-8 47,XY,+18

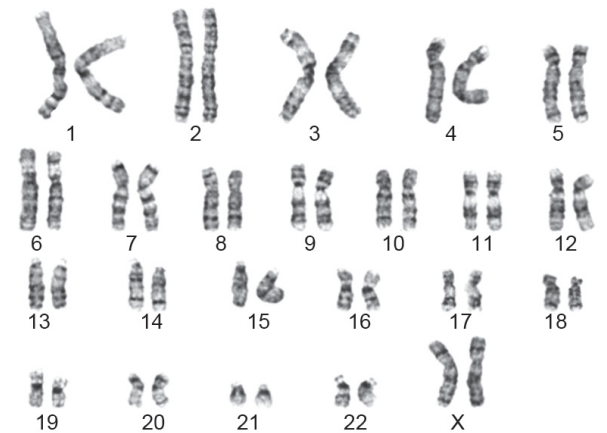


Figura 5. Cariotipo 46,XX

sean consecutivas. Entre las causas más comunes están las alteraciones cromosómicas, anomalías uterinas y síndrome antifosfolípidos, y las causas controversiales, como la insuficiencia de la fase lútea, alteraciones hormonales, síndrome de ovario poliquístico e infecciones. Sin embargo, en 50% de los casos se desconoce la etiología.<sup>4</sup>

En el caso aquí reportado ambos abortos tenían una aneuploidia autosómica de las más comunes, lo que coincide con lo asentado en la bibliografía en donde las alteraciones numéricas son las más frecuentes (90%). Debido a que una de las principales indicaciones de cariotipo en una pareja es la pérdida gestacional recurrente, en ambos se realizó cariotipo en sangre periférica, porque se han reportado alteraciones estructurales balanceadas en 4% de las parejas con aborto recurrente.<sup>4,5</sup> Ambos miembros de la pareja tuvieron un cariotipo normal, por eso se descartó esta posible causa. El polimorfismo en el padre no se considera una causa. A pesar de haber un reporte de caso que sugiere la asociación entre polimorfismo (el polimorfismo reportado es una inversión pericéntrica del cromosoma 9. Éste es diferente al del varón de nuestro estudio) y aneuploidia recurrente,<sup>6</sup> no hay más evidencias para tal asociación en la bibliografía. Además, en el caso clínico que nos concierne, el padre tenía el antecedente de hijos sanos con otra pareja.

Algunos investigadores han propuesto una asociación entre aneuploidia recurrente y aborto recurrente. Este vínculo se ha establecido a partir del diagnóstico de preimplantación (PGD) en mujeres con pérdidas recurrentes, en quienes se ha observado una tasa de aneuploidia en 50% de los embriones. En estos estudios la prevalencia de trisomías autosómicas es mayor en mujeres con antecedente de trisomía previa, que en quienes se estableció el diagnóstico de preimplantación por otro motivo.<sup>6</sup>

En un estudio retrospectivo se evaluaron 285 mujeres con aborto recurrente en quienes al menos una de las pérdidas contó con análisis citogenético. Se analizaron las frecuencias de aneuploidia en abortos recurrentes y los resultados se estratificaron según la edad materna. Los autores concluyeron que cuando lo asociaban con la edad materna no existía una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las aneuploidias entre mujeres con un aborto espontáneo y el grupo de pacientes con aborto recurrente.<sup>5,6</sup>

Sullivan y sus colaboradores, en un estudio de casos y controles, se propusieron establecer la relación entre

aneuploidia y abortos recurrentes.<sup>7</sup> Mediante la estimación y comparación de frecuencias de aneuploidia en casos de aborto recurrente y espontáneo, los investigadores observaron que la frecuencia de ocurrencia en abortos espontáneos fue de 57%, mientras que en abortos recurrentes fue sólo de 25%. En el primer caso, la frecuencia corresponde con lo documentado en la bibliografía; sin embargo, en el segundo la frecuencia es menor a lo reportado en otros estudios (30-57%). Estos autores consideran que esta diferencia puede atribuirse a variables como el análisis citogenético adecuado y a contaminación materna. En el análisis de los datos asociados con la edad materna no se encontraron diferencias significativas entre casos y controles, y la tasa de aneuploidia se incrementó de forma paralela con la edad materna, por lo que ésta no es una causa directa de aborto recurrente sino de aneuploidias cromosómicas, principalmente trisomías.<sup>7</sup> Por lo anterior puede establecerse que la causa de los abortos está directamente relacionada con la edad materna porque tiene 41 años y su riesgo, *a priori*, por edad, era de 1 en 118 para trisomía 18 y 1 en 373 para trisomía 13 en el primer embarazo.<sup>8</sup>

Después de la primera pérdida gestacional el riesgo de una nueva trisomía fue de 1%, riesgo que se corrige según la edad materna al momento de un nuevo embarazo y el riesgo para otra pérdida aumenta de manera paralela al número de abortos.

En la bibliografía sólo existe un reporte de estudio citogenético de espermatozoides de padres con antecedente de aborto y aneuploidia recurrente con cariotipo normal, sin diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo con aborto recurrente para los siguientes parámetros: tasa de aneuploidias, hipodiploidias, hiperdiploidias y aberraciones estructurales. El único parámetro que sí tuvo una diferencia significativa fue el de rupturas cromosómicas (grupo control:  $n=10/413$  (2%)); grupo de aborto recurrente ( $n=18/308$  (6%)) y fragmentos acéntricos (grupo control:  $n=10/413$  (2%)); grupo de aborto recurrente  $n=25/308$  (8%) de los espermatozoides.<sup>9</sup> Esto apoya el probable origen materno de la mayoría de las aneuploidias.

En la bibliografía se mencionan otros factores diferentes a la edad materna, cuyos resultados no se contraponen pero que en algunas mujeres pudieran incrementar el riesgo de trisomías: envejecimiento acelerado de los ovocitos como consecuencia de la acumulación de mutaciones

mitocondriales y cambios en el huso meiótico o pérdidas en el control de replicación. Los telómeros y centrómeros se han propuesto como elementos importantes porque son mediadores de la segregación cromosómica, lo mismo que los polimorfismos de proteínas centroméricas o proteínas involucradas en la estructura de la cromatina que puedan afectar de igual forma la segregación cromosómica.<sup>3</sup> Sin embargo, aún faltan mucho estudios para poder concluir que existe otro elemento que aumentó claramente el riesgo de aneuploidias.

Una de las teorías más recientes es el efecto de la hormona folículo estimulante (FSH) en el origen de las aneuploidias.<sup>10</sup> Si bien la edad materna es el único factor que hasta la fecha se ha asociado inequívocamente con el riesgo de aneuploidias, esto pudiera vincularse con las concentraciones de FSH que también se incrementan con la edad. En modelos murinos la estimulación ovárica repetitiva ha demostrado un incremento significativo en la organización del huso meiótico de los ovocitos en metafase II. Por esto se propone que la FSH puede jugar un papel importante en la estructura del huso meiótico. Otro dato relevante es que las mujeres con menopausia precoz tienen con más frecuencia el antecedente de un embarazo trisómico comparado con quienes llegan a la menopausia en límites de normalidad. Esto sugiere que las mujeres con insuficiencia ovárica prematura tienen mayor riesgo de aneuploidia por lo que entonces la FSH pudiera ser un predictor de aneuploidias.<sup>10</sup>

## CONCLUSIONES

Hasta el momento no se ha reportado ningún estudio en el que se encuentre una diferencia significativa entre las parejas con aneuploidias en abortos espontáneos o recurrentes. Al parecer, el riesgo de volver a tener un aborto con un cariotipo anormal (sin alteración estructural balanceada en los padres) obedece al azar, al riesgo por edad materna y al antecedente de un aborto cromosómicamente anormal.<sup>3</sup>

En la actualidad se conocen la frecuencia y los tipos de alteraciones citogenéticas en aborto espontáneo y recurrente; por eso después de un solo aborto no se recomienda el estudio citogenético del material de aborto porque la

probabilidad de recurrencia es baja y alta la de que se logre satisfactoriamente el siguiente embarazo.<sup>9</sup> Sin embargo, tratándose de abortos recurrentes es importante realizar cariotipo en la pareja y en el material de aborto; en primer lugar para establecer el tipo de aneuploidia en el aborto y en segundo para establecer si los padres tienen una alteración estructural balanceada, con lo que se modificaría de forma importante su pronóstico reproductivo y, por lo tanto, el asesoramiento genético.

Los hallazgos recientes, como el papel de la FSH en el riesgo de aneuploidias, son relevantes porque aunado a la edad materna parece tratarse de otro factor pronóstico que permitirá asesorar con más elementos a estas pacientes.

## REFERENCIAS

1. Lathi Rutn B, Gray Hazard F, Heerema-McKenner A, Taylor J, Tsung Chueh J. First Trimester Miscarriage Evaluation. *Seminars in Reproductive Medicine* 2011;29:463-469.
2. Alonso López A, Bermejo Huerta S, Hernández Galván R, Ayala Posadas R, González del Ángel A, Grether González P. Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79:779-784.
3. Robinson WP, McFadden DE, Stephenson MD. The origin of abnormalities in recurrent Aneuploidy/Polyploidy. *Am J Genet* 2001;69:1245-1254.
4. Rai Raj, Regan L. Recurrent Miscarriage. *Lancet* 2006;368:601-611.
5. Van den Berg M, Van Maarle M, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1951-1959.
6. Cohen R, Check JH. Recurrent Aneuploidy-Fact or fiction. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;37:175-177.
7. Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere Y, Porter TF, Branch DW. Recurrent Fetal Aneuploidy and Recurrent Miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004;104:784-788.
8. Nicolaides K, Falcón O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. *Fetal Medicine Foundation, Londres* 2004;17-19.
9. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Bailliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:855-865.
10. Vialard F, Boitrelle F, Molina-Gomes D, Selva J. Predisposition to aneuploidy in Oocyte. *Cytogenet Genome Res* 2011;133:127-135.