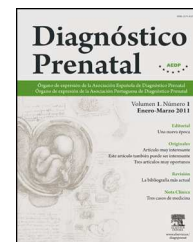


Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Original

Diagnóstico prenatal de disomía uniparental[☆]

Anna Soler*, Aurora Sánchez, Ester Margarit, Cèlia Badenas y Montserrat Milà

Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de mayo de 2013

Aceptado el 30 de mayo de 2013

Palabras clave:

Disomía uniparental

Diagnóstico prenatal

Mosaicos confinados a placenta

R E S U M E N

Introducción: La presencia en un paciente de un fenotipo clínico característico es la indicación usual para el estudio posnatal de posible disomía uniparental (DUP). En diagnóstico prenatal la situación es más compleja, ya que la información clínica es mucho más limitada, y los estudios de DUP se plantean únicamente en determinadas situaciones de riesgo, relacionadas con la presencia de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales en el conjunto feto/placenta o en los progenitores, o con la detección ecográfica de algún tipo de anomalías del desarrollo fetal o de malformaciones fetales. El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia de nuestro centro en diagnóstico prenatal de DUP.

Métodos: Desde 1998 se han realizado en nuestro centro 165 estudios prenatales de DUP de los cromosomas 6 (n=1), 7 (n=24), 11 (n=4), 14 (n=81) y 15 (n=55) correspondientes a 154 gestaciones; en 11 de ellas se han estudiado 2 cromosomas a la vez. El estudio molecular se ha realizado mediante el análisis de segregación de marcadores microsatélites polimórficos distribuidos a lo largo del cromosoma implicado.

Resultados: Se han detectado 2 casos de DUP materna, uno del cromosoma 7 y otro del 15, ambos debidos a mosaicos confinados a placenta de la trisomía correspondiente. Se ha valorado la tasa de detección de DUP con respecto al tipo de indicación.

Conclusiones: Aunque la DUP es un fenómeno poco frecuente, la gravedad de sus consecuencias clínicas hace absolutamente recomendable su estudio prenatal en las situaciones de riesgo definidas por las normativas internacionales.

© 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Prenatal diagnostic testing for uniparental disomy

A B S T R A C T

Introduction: The usual indication for postnatal uniparental disomy (UPD) testing is a characteristic clinical phenotype present in a patient. The situation in prenatal diagnosis is more complex because the clinical information is much more limited, and the UPD tests are only considered in certain risk situations related to the presence of numerical or structural chromosomal abnormalities in the foetal/placental unit and/or in the parents, or with

Keywords:

Uniparental disomy

Prenatal diagnosis

Confined placental mosaicism

[☆] La parte inicial del presente estudio fue parcialmente financiada por el proyecto FIS 98/062 «Estudio de disomía uniparental y control posnatal tras el diagnóstico prenatal de mosaicos confinados a placenta».

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asoler@clinic.ub.es (A. Soler).

2173-4127/\$ – see front matter © 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diapre.2013.05.002>

the ultrasound detection of foetal developmental anomalies or foetal malformations. The objective of this study is to present the experience of our centre in UPD prenatal testing.

Methods: A total of 165 UPD prenatal analyses were performed out in our centre since 1998, involving chromosomes 6 (n = 1), 7 (n = 24), 11 (n = 4), 14 (n = 81), and 15 (n = 55), corresponding to 154 gestations; 2 chromosomes have been studied at the same time in 11 of them. Molecular studies were carried out by segregation analysis of polymorphic microsatellite markers distributed along the involved chromosomes.

Results: Two maternal UPD cases of chromosomes 7 and 15 were detected, both of them due to confined placental mosaicism of the corresponding trisomy. The detection rate was evaluated with regard to the different indications.

Conclusions: Although UPD is a rare phenomenon, the severity of its clinical consequences makes its prenatal study absolutely advisable in the risk situations defined in the international guidelines.

© 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La disomía uniparental (DUP) se produce cuando los 2 homólogos de un par cromosómico provienen de un solo progenitor. Se puede clasificar en isodisomía si ambas cromosomas son idénticas y heterodisomía si corresponden a los 2 homólogos del progenitor. Históricamente, este concepto fue propuesto por Engel¹ en el año 1980, como posibilidad teórica de un fenómeno que ocurriría si por azar se uniera un gameto sin un cromosoma determinado (n-1) con otro disómico para el mismo cromosoma (n+1): su unión restablecería el número normal de cromosomas (2n). Algunos años más tarde, Spence et al.² publicaron el primer caso identificado como DUP: una chica de 16 años con talla baja, cariotipo normal, afectada de fibrosis quística; los estudios moleculares demostraron que la madre era portadora de fibrosis quística, el padre era normal, y la chica tenía 2 copias idénticas del cromosoma 7 materno portador de la mutación. Sin embargo, se habían publicado con anterioridad algunos casos con anomalías cromosómicas estructurales que presentaban también DUP³⁻⁷.

Incidencia

La incidencia de DUP de cualquier cromosoma en recién nacidos vivos se ha estimado en 1/3.500⁸. En la actualidad se han publicado ya más de 2.200 casos, recogidos en una base de datos de acceso libre⁹ (<http://www.fish.uniklinikum-jena.de/UPD.html>).

Alcance

Además de la DUP de cromosomas enteros, también existen casos de DUP parcial o segmentaria, cuando solo es una región cromosómica la que presenta DUP. En el otro extremo se encuentran los casos con DUP de todo el conjunto de cromosomas (*genome wide*), presente en la mola hidatiforme completa cuando la DUP es paterna o en el teratoma de ovario cuando es materna¹⁰.

Relevancia

La relevancia clínica de la DUP depende de varios factores: de que el cromosoma implicado presente regiones sujetas a

imprinting (tabla 1), de que esté asociado a mosaicismo con una línea celular trisómica, o que provoque la homocigosidad de mutaciones recesivas (en el caso de isodisomía). El tipo de problema va a depender en parte del mecanismo de formación de la DUP.

Mecanismos de formación

Con relación a la DUP de cromosomas enteros, existen varios mecanismos de formación: complementación gamética (el mecanismo propuesto por Engel), corrección poscigótica de una trisomía inicial, corrección de una monosomía inicial por duplicación del cromosoma implicado, o combinación de errores mitóticos poscigóticos (fig. 1).

La DUP parcial o segmentaria puede producirse por recombinación somática poscigótica entre cromátidas de los cromosomas homólogos paterno y materno (fig. 2) o relacionada con anomalías cromosómicas numéricas o estructurales¹⁰.

En cuanto a la DUP de todo el conjunto de cromosomas, se conocen algunos casos en los que la línea celular con DUP (paterna en prácticamente todos los casos publicados) convive con una línea celular biparental normal (mosaico/quimera androgenético/biparental), y los posibles mecanismos de formación implican o bien una fecundación normal con replicación del pronúcleo masculino y reparto desigual entre células hijas con duplicación del genoma masculino en una de las líneas celulares, o una fecundación con 2 espermatozoides seguida de un reparto desigual como en el caso anterior, o finalmente, una quimera formada por la fusión de un cigoto normal y otro resultante de la fecundación de un óvulo vacío por otro espermatozoide con duplicación del genoma masculino¹¹ (fig. 3).

Técnicas de detección

En los casos de DUP asociados a anomalías cromosómicas estructurales, las técnicas citogenéticas convencionales pueden contribuir a su detección, pero en general son las técnicas moleculares las que dan el diagnóstico: análisis de microsatélites, tests de metilación y microarrays de SNP. El análisis de los progenitores es necesario para la interpretación adecuada de los hallazgos.

Tabla 1 – Síndromes asociados a disomía uniparental (modificado de Yamazawa et al.²⁸)

DUP	Fenotipo	% de DUP en el total de pacientes
6 paterna	Diabetes neonatal transitoria	20
7 materna	S. Silver-Russell	6-10
11 materna	S. Silver-Russell	Raro
11 paterna	S. Beckwith-Wiedemann	20-30
14 materna	S. Temple	Sin datos
14 paterna	S. DUP (14) paterna	60
15 materna	S. Prader-Willi	25-30
15 paterna	S. Angelman	2
20 materna	Fallo en el crecimiento, hiperactividad	Sin datos
20 paterna	Pseudohipoparatiroidismo	Sin datos

DUP: disomía uniparental; S.: síndrome.

Indicaciones para el estudio de disomía uniparental

La presencia en un paciente de un fenotipo clínico característico (tabla 1) es la indicación usual para el estudio posnatal de posible DUP. En diagnóstico prenatal la situación es más compleja, ya que la información clínica es mucho más limitada y los estudios de DUP se plantean únicamente en determinadas situaciones de riesgo, relacionadas con la presencia de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales en el conjunto feto/placenta o en los progenitores, o con la detección ecográfica de algún tipo de anomalías del desarrollo fetal o de malformaciones fetales¹¹.

Situaciones de riesgo de disomía uniparental en diagnóstico prenatal

Anomalías cromosómicas numéricas

El mecanismo esencial para que se establezca una DUP es la no-disyunción meiótica, que está altamente asociada a la edad materna avanzada.

La existencia de mosaicos confinados a la placenta (MCP) en el 1-2% de las gestaciones de primer trimestre nos indica que existe un riesgo potencial de DUP producida por el mecanismo más frecuente: la corrección de una trisomía inicial.

Este hecho se puso de manifiesto *a posteriori* con los casos de niños con síndrome de Prader-Willi nacidos tras haberse diagnosticado una trisomía 15 confinada a la placenta^{12,13}. No todos los MCP son de origen meiótico. Se ha observado que, para determinados cromosomas, el origen más probable de los mosaicos es mitótico, en cuyo caso el riesgo de DUP es muy bajo, mientras que en el caso de mosaico de origen meiótico el riesgo de DUP es de 1/3.

Así pues, cuando en un estudio cromosómico en vellosidades coriales se detecta una trisomía de alguno de los cromosomas sujetos a *imprinting* (tabla 1) y el cariotipo en líquido amniótico o sangre fetal es normal, debe realizarse el estudio para descartar una posible DUP del cromosoma implicado. Algunos autores lo aconsejan solamente para los cromosomas 14 y 15, cuyos correspondiente síndromes presentan un fenotipo más grave¹¹. Debe tenerse en cuenta, además, que la DUP puede coexistir con una línea trisómica residual que puede agravar el fenotipo clínico.

Anomalías cromosómicas estructurales

Translocaciones robertsonianas. El hallazgo, en un diagnóstico prenatal, de una translocación robertsoniana en que esté implicado el cromosoma 14 o el 15 (ambos sujetos a *imprinting*), tanto entre homólogos como no-homólogos, constituye

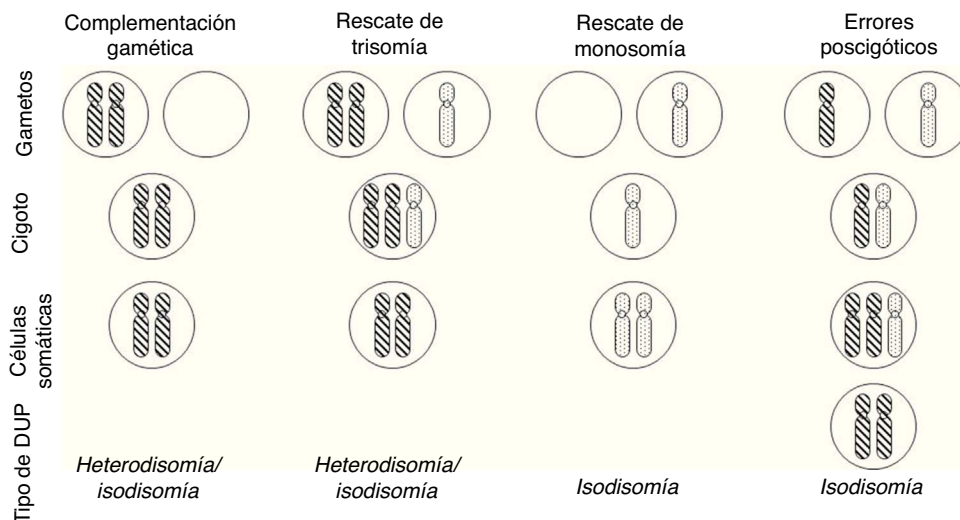


Figura 1 – [VSV1] Mecanismos de formación de disomía uniparental (DUP) de cromosomas enteros (modificado de Yamazawa et al.³²).

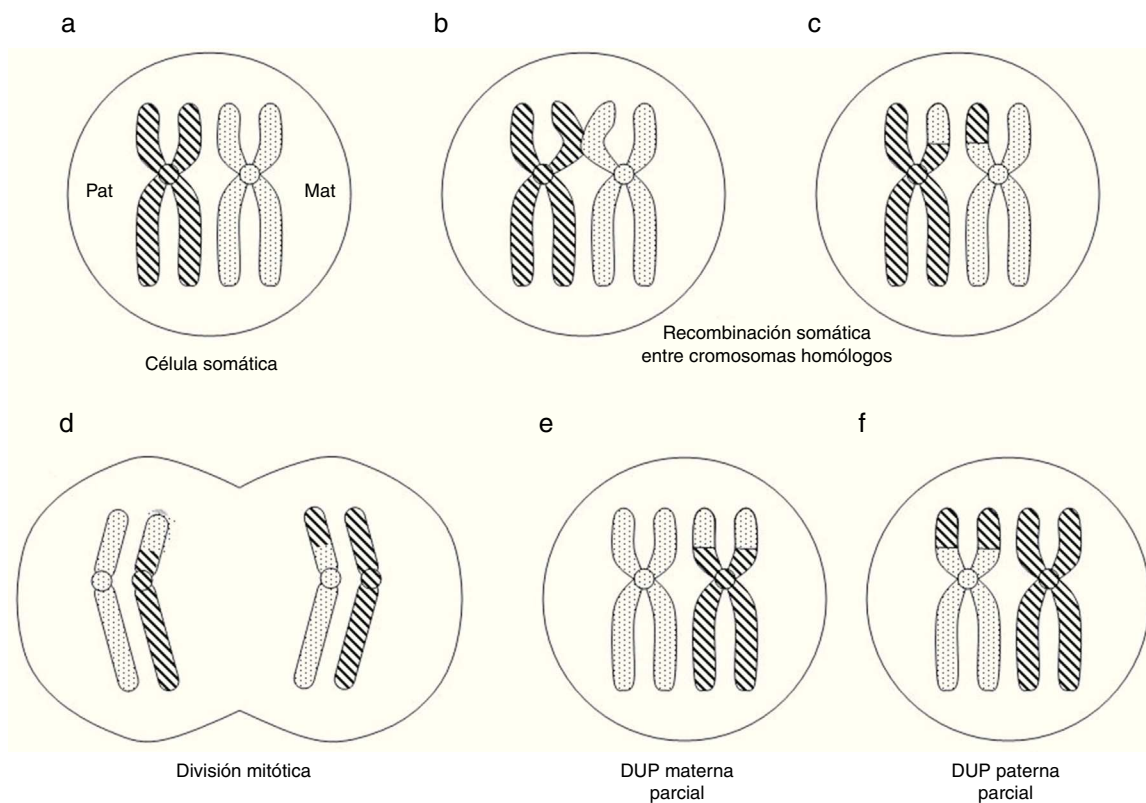


Figura 2 – Formación (poscigótica) de disomía uniparental (DUP) parcial o segmentaria (adaptado de Gardner et al.¹⁰).

una situación evidente de riesgo de DUP con afectación clínica. Si la translocación es entre homólogos, aunque la mayoría se hayan originado posfecundación, el riesgo es más alto y, si se trata de un isocromosoma, la DUP está obviamente presente. Los estudios publicados de gestaciones con translocaciones robertsonianas no-homólogas con presencia de los cromosomas 14 o 15, tanto *de novo* como heredadas, dan una cifra del 0,6% de riesgo de DUP¹⁴.

Los portadores de estas translocaciones no-homólogas tienen riesgo de DUP en su descendencia tanto si transmiten la translocación como si no puesto que, en su meiosis, una segregación desequilibrada puede dar lugar a gametos nulisómicos o trisómicos para alguno de los cromosomas implicados, y producirse la corrección de la monosomía o de la trisomía correspondiente en el cigoto (fig. 4).

Translocaciones recíprocas. Las translocaciones recíprocas que implican a alguno de los cromosomas con *imprinting* también son indicación de riesgo de DUP con afectación clínica, especialmente las translocaciones con probable segregación 3:1, aunque los casos descritos son muy escasos⁹. La mayoría de los casos publicados implican al cromosoma 15¹⁵.

Cromosomas marcadores supernumerarios. La presencia de un cromosoma marcador supernumerario en un diagnóstico prenatal puede ser indicativo de riesgo de DUP, como se ha demostrado en casos de pacientes de Prader-Willi/Angelman con un marcador inv dup(15) y disomía uniparental materna/paterna^{16,17}. La base de datos de Liehr⁹ recoge actualmente 56 casos en los que la presencia de

DUP está asociada a un cromosoma marcador. El estudio de una posible DUP adquiere importancia cuando el cromosoma marcador *per se* no tiene repercusión clínica (que esté formado únicamente por heterocromatina) y el par cromosómico correspondiente presenta *imprinting*. Hasta el momento, solamente se han encontrado asociados a DUP los marcadores *de novo*¹⁸. El mecanismo de formación más probable sería o bien la corrección parcial de una trisomía inicial en la que se perdería la mayor parte del cromosoma procedente del gameto normal, o la fecundación de un gameto normal por otro portador del marcador (debido a fragmentación cromosómica en la línea germinal), con duplicación del cromosoma íntegro (fig. 5). Curiosamente, la DUP materna es 9 veces más frecuente que la paterna en los casos asociados a marcadores¹⁸.

Anomalías ecográficas (con cariotipo normal)

Descartadas las malformaciones graves, que pueden justificar una interrupción de la gestación o una cirugía fetal, algunos hallazgos ecográficos pueden hacer sospechar una posible disomía uniparental en el feto. Entre ellos tenemos la restricción de crecimiento asimétrica, que podría ser indicativa de DUP materna del cromosoma 7 (síndrome de Silver-Russell), el conjunto de sobrecrecimiento fetal con macroglosia y onfalocelo, que podría indicar una DUP paterna del cromosoma 11 (síndrome de Beckwith-Wiedemann), un tórax pequeño con costillas en forma de campana, que podría estar asociado a DUP paterna del cromosoma 14, o una placenta con displasia mesenquimática, que podría ser indicativa de DUP paterna de todo el conjunto cromosómico.

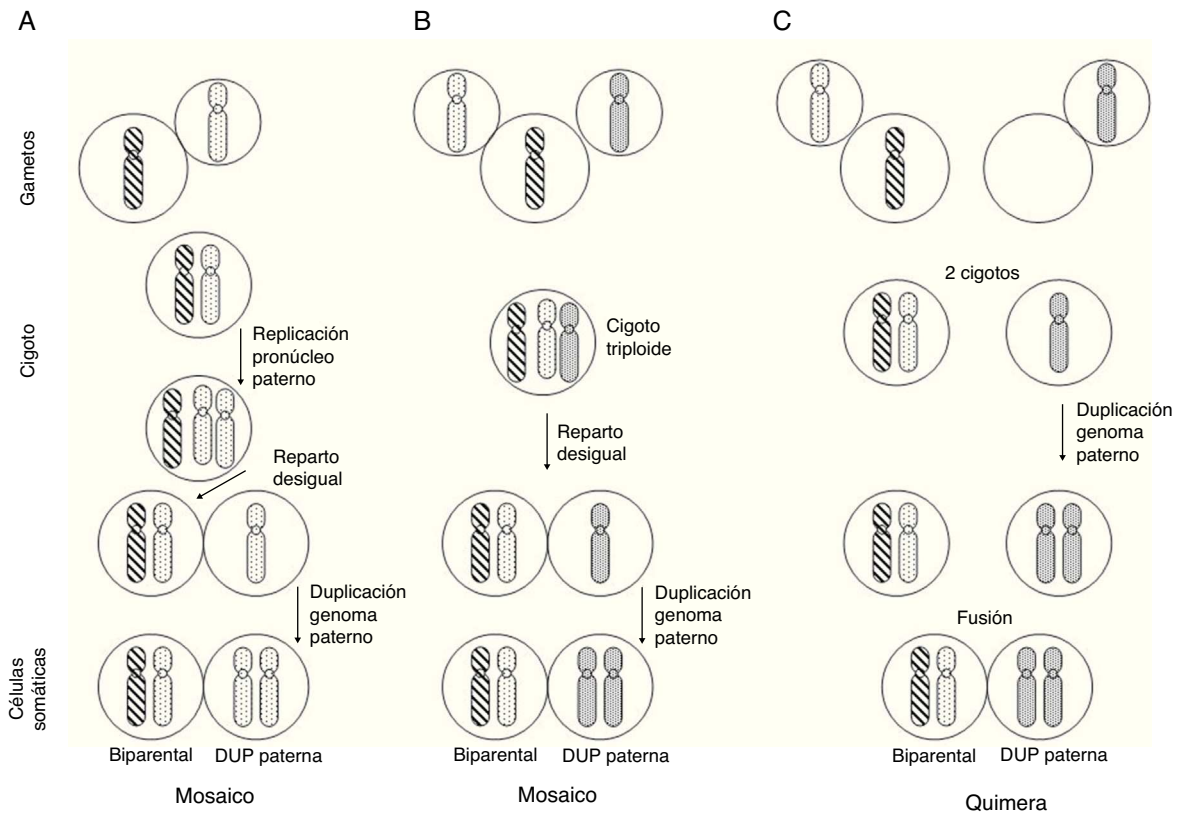


Figura 3 – [VSV2] Posibles mecanismos de formación de mosaicismo con una línea celular biparental y otra con DUP del genoma paterno. Cada cromosoma de la figura equivale al genoma haploide materno (rayado) o paterno (punteado) (adaptado de Morales et al.²²).

Recomendaciones (guidelines) internacionales

En los últimos años varias sociedades médico-científicas de distintos países han publicado recomendaciones sobre cuándo está indicado un estudio prenatal de DUP. A continuación se describen algunas de las más recientes.

La Association for Clinical Cytogenetics (ACC, Gran Bretaña) propone considerar el estudio de DUP en: a) las gestaciones con MCP de los cromosomas 7, 11, 14 y 15; b) con cromosomas marcadores originados de los cromosomas anteriores; y c) con translocaciones robertsonianas homólogas o no-homólogas que impliquen el 14 o el 15¹⁹.

El Canadian College of Medical Geneticists (CCMG, Canadá) recomienda el estudio de DUP: a) cuando el feto presenta una translocación robertsoniana o isocromosoma, familiar o *de novo*, o un marcador *de novo* sin material eucromático, de los cromosomas 14 o 15; b) cuando el feto tiene un cariotipo normal pero uno de los progenitores es portador de una translocación robertsoniana del 14 o del 15; c) cuando se encuentra un mosaico de nivel II o III, en biopsia corial o en líquido amniótico, de trisomía o monosomía de los cromosomas 6, 7, 11, 14 y 15. En este último supuesto, si existe en el feto una línea celular aneuploide, el estudio de DUP puede ser clínicamente irrelevante, ya que el fenotipo del feto estará causado principalmente por la línea celular anómala. Además de estas situaciones, el CCMG propone plantearse el posible estudio de DUP en fetos con translocaciones recíprocas con

intervención de cromosomas con *imprinting* y riesgo de segregación meiótica 3:1, y en gestaciones con hallazgos ecográficos consistentes con fenotipos de DUP²⁰.

La European Cytogenetic Association en sus recientes recomendaciones al tratar de los estudios prenatales de DUP se remite explícitamente a las guías de la ACC²¹.

Presentamos a continuación la experiencia de nuestro centro con respecto a los estudios de DUP en diagnóstico prenatal.

Material y métodos

Desde 1998 se han realizado en nuestro centro 165 estudios prenatales de DUP de los cromosomas 6 (n=1), 7 (n=24), 11 (n=4), 14 (n=81) y 15 (n=55) correspondientes a 154 gestaciones; en 11 de ellas se han estudiado 2 cromosomas a la vez. El 80% de las gestantes procedían de nuestro centro, y en el 20% de los casos se recibieron muestras de otros centros.

En la tabla 2 se resumen los casos estudiados según las indicaciones para el estudio de DUP.

Las muestras prenatales analizadas fueron 35 vellosidades coriales, 116 líquidos amnióticos, 2 sangres fetales y una muestra de ADN fetal sin especificar origen. En todos los casos se recogió muestra de sangre periférica de ambos progenitores. El ADN de las muestras fetales y de los padres fue obtenido mediante los protocolos habituales.

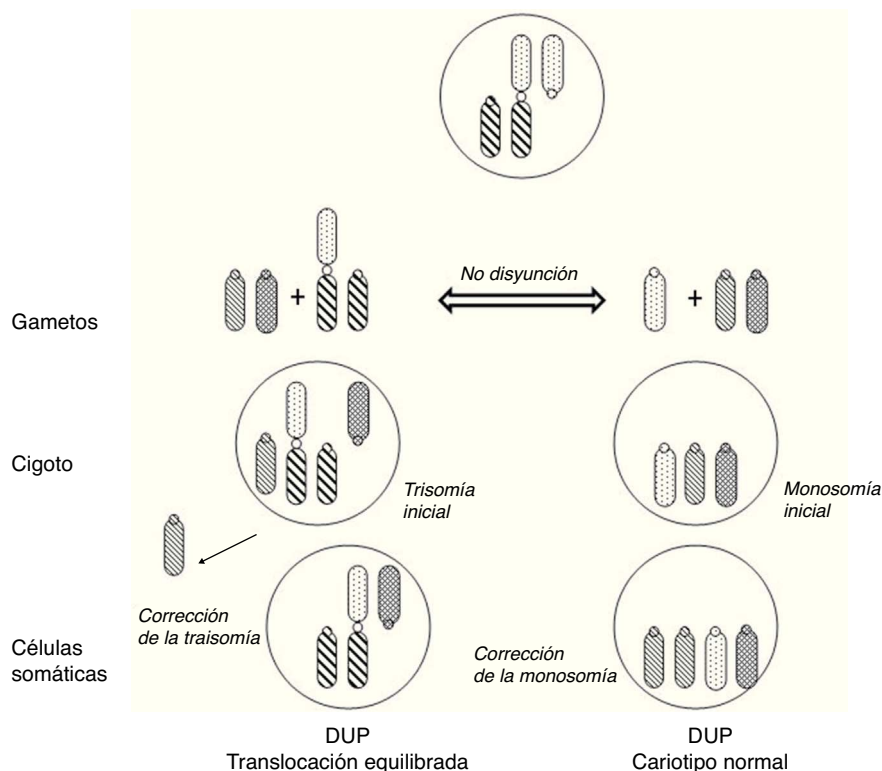


Figura 4 - [VSV3] Mecanismos de formación de DUP en la descendencia de portadores de translocación robertsoniana equilibrada (adaptado de Kim et al.³³).

El estudio molecular se ha realizado mediante el análisis de segregación de marcadores microsatélites polimórficos distribuidos a lo largo del cromosoma que se desea estudiar de la muestra fetal y de sus progenitores. Los cromosomas analizados en el presente estudio han sido aquellos para los cuales la presencia de DUP comportaba consecuencias clínicas: 6, 7, 11, 14 y 15.

Se han utilizado primers marcados fluorescentemente (6-FAM, HEX, NET), usando los paneles ABI PRISM LINKAGE mapping de Applied Biosystems. Los productos de PCR han sido analizados en un secuenciador automático ABI3130. Para el cromosoma 15 se ha utilizado en algunos casos el kit de la casa Devyser (Devyser UPD-15). Se ha valorado la segregación alélica para varios marcadores (entre 5 y 10) del cromosoma

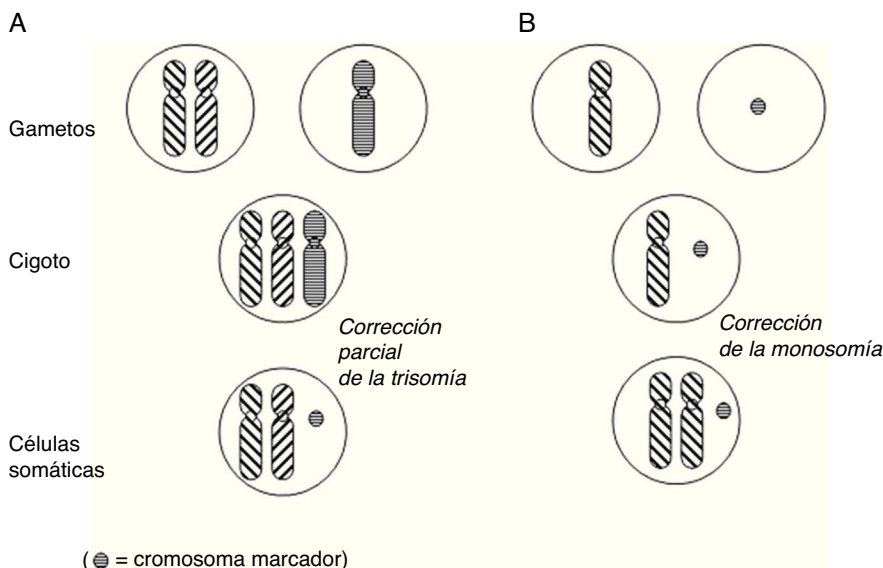


Figura 5 - [VSV4] Dos de los mecanismos propuestos por Liehr et al.¹⁸ para explicar la coincidencia de DUP con la presencia de un cromosoma marcador de novo. A) la disomía puede ser iso/hetero. B) isodisomía obligada.

Tabla 2 – Casos estudiados en nuestro centro distribuidos según la indicación del estudio

MCP/MLA tipo II		T. robertsoniana		T. recíproca		Cr. marcador		Otras	
Cr.7	17	13;14	46	Cr.6	1	Mar(14/22)	3	Otras alt.	4
Cr.11	1	13;15	1	Cr.7	3	Inv dup(15)	20	Sin datos	9
Cr.14	6	14;15	9	Cr.11	2				
Cr.15	12	14;21	5	Cr.14	3				
		14;22	2	Cr.15	7				
		15;22	3						
Total	36	Total	66	Total	16	Total	23	Total	13

Para cada indicación, a la izquierda se describen los cromosomas implicados y a la derecha el n.º correspondiente de diagnósticos realizados. MCP: mosaico confinado a placenta; MLA: mosaico en líquido amniótico.

implicado. Al menos se precisan 2 marcadores informativos para dar un resultado. En el caso de los cromosomas 7 y 15, se valoran de forma especial los marcadores incluidos en la región crítica 7q11.23 y 15q11-13.

El estudio permite determinar: si existe o no DUP, si se trata de una iso- o heterodisomía y el origen de la misma (paterno o materno).

Resultados

Del total de estudios realizados solamente se han detectado 2 casos de DUP.

El primero de ellos corresponde a una gestación con trisomía 15 completa MCP (tipo I o III, sin cultivo largo). La gestante se sometió a una amniocentesis para comprobar la trisomía 15 hallada en el estudio semidirecto de la biopsia corial, ya que el examen ecográfico del feto era aparentemente normal, y el cariotipo del líquido amniótico fue normal. El estudio molecular mostró una DUP materna del cromosoma 15, compatible con el síndrome de Prader-Willi.

El segundo caso corresponde a una gestación con trisomía 7 en mosaico detectada en una muestra de vellosidades coriales (muestra externa, MCP sin especificar), con resultado normal en el estudio posterior en líquido amniótico. El estudio molecular mostró una DUP materna del cromosoma 7, compatible con el síndrome de Silver-Russell.

Aparte de la serie presentada, se han encontrado accidentalmente 2 casos de DUP de todo el conjunto cromosómico paterno en mosaico con una línea cromosómica biparental normal, con distintos orígenes y resultado obstétrico, que han sido previamente descritos²². En ambos casos había una discordancia entre el cariotipo fetal, normal, y la QF-PCR que mostraba un perfil de triploidía.

Discusión

La incidencia de DUP con afectación clínica en nuestra serie de diagnósticos prenatales ha sido baja: 2 casos positivos en 165 estudios realizados.

El riesgo de presentar DUP depende fundamentalmente de la indicación. Así, el riesgo más elevado en diagnóstico prenatal corresponde a la presencia de translocaciones robertsonianas entre homólogos e isocromosomas, establecido empíricamente por Berend et al.²³ en un 66%. En nuestra serie no hay ningún caso de estos.

Siguiendo en importancia, se encuentran los MCP o los mosaicos de tipo II o III en líquido amniótico, siempre que el origen del mosaico sea un error meiótico y el cigoto sea inicialmente aneuploide (normalmente trisómico), en cuyo caso el riesgo de DUP es del 33,3%. Sin embargo, muchos de los MCP se deben a errores mitóticos del propio tejido placentario²⁴, en cuyo caso el riesgo de DUP es muy bajo. Cuando en un diagnóstico prenatal nos encontramos con un mosaico de este tipo, no podemos saber su origen mitótico o meiótico si no hacemos estudios moleculares de la muestra y de los padres y, por lo tanto, el riesgo de DUP en la línea celular diploide puede estar entre < 1 y el 33,3%. Estudios realizados por diversos autores²⁴⁻²⁶ indican que existen patrones específicos para determinados cromosomas en cuanto al predominio del origen mitótico o meiótico de la trisomía correspondiente. El caso más llamativo es el de la trisomía 16, en la que predomina el origen meiótico (87%)²⁶. Otro dato a tener en cuenta es el tipo de mosaico: los MCP tipo III (citotrofoblasto y mesénquima anómalos) y tipo I (citotrofoblasto anómalo) son los que tienen un mayor riesgo de tener un origen meiótico y asociarse a una DUP. Los CPM de tipo II (mesénquima anómalo) son mayoritariamente de origen mitótico^{26,27}.

En nuestra serie, de los 36 casos (tabla 2) con mosaicos hemos encontrado 2 con DUP materna, uno del cromosoma 7 y otro del 15, que representan el 5,5%. Otros estudios similares han detectado desde un 2% (1 de 51)²⁸ a un 21% (4 de 19)²⁷, pero este último incluía muchos casos de trisomía 16, con 3 de ellos positivos para DUP. Si nos ceñimos al cromosoma 15, cuya DUP tiene una mayor relevancia clínica, hemos encontrado un caso positivo de 12, una proporción algo menor que la publicada en el estudio colaborativo EUCROMIC²⁹ (1 de 9) y todavía más baja que la del trabajo de Christian et al.³⁰ (2 de 7). De todos modos el número de casos estudiados es bajo y no permite una comparación estadística. Nuestros resultados y los de Grati et al.²⁸ coinciden en encontrar una baja tasa de DUP, que se podría explicar seguramente porque una alta proporción de los mosaicos debe tener un origen mitótico.

El riesgo de DUP asociado al cromosoma marcador más frecuente, el inv dup(15), en diagnóstico prenatal ha sido estimado en el 3,8% (2 de 26 casos)³¹. En nuestro estudio no hemos encontrado ningún positivo en 20 muestras.

Tampoco hemos encontrado de momento ningún caso, entre los 66 estudiados, de DUP relacionada con la presencia de translocación robertsoniana entre cromosomas no-homólogos, tanto familiar como detectada *de novo* en el feto. El riesgo en estos casos ha sido estimado en un 0,6%¹⁴.

Aunque el riesgo sea relativamente bajo, la relevancia clínica de la DUP tanto paterna como materna de los cromosomas 14 y 15 justifica el estudio prenatal de la DUP, sobre todo cuando se ha realizado una biopsia corial o una amniocentesis por otras razones¹¹.

Conclusión

Aunque la DUP es un fenómeno poco frecuente, la gravedad de sus consecuencias clínicas hace absolutamente recomendable su estudio prenatal en las situaciones de riesgo definidas por las normativas internacionales¹⁹⁻²¹. Es sumamente importante que la gestante cuente con una información comprensible y un consejo genético adecuado.

En un futuro próximo, la aplicación de microarrays de SNP va a permitir la detección de DUP también de los cromosomas sin *imprinting*, con la consiguiente identificación de genes recesivos en homocigosis en los casos de iso-DUP de cualquier cromosoma.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Engel A. A new genetic concept: Uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *Am J Med Genet.* 1980;6:137-43.
- Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Willard HF, Ledbetter DH, Hejtmancik JF, et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet.* 1988;42:217-26.
- Betz A, Turleau C, de Grouchy J. Heterozygosity and homozygosity for a pericentric inversion of human chromosome 3. *Ann Genet.* 1974;17:79-80.
- Palmer CG, Schwartz S, Hodes ME. Transmission of a balanced homologous t(22q;22q) translocation from mother to normal daughter. *Clin Genet.* 1980;17:418-22.
- Kirkels VG, Hustinx TW, Scheres JM. Habitual abortion and translocation (22q;22q) unexpected transmission from a mother to her phenotypically normal daughter. *Clin Genet.* 1980;18:456-61.
- Carpenter NJ, Say B, Barber ND. A homozygote for pericentric inversion of chromosome 4. *J Med Genet.* 1982;19:469-71.
- Créau-Goldberg N, Gegonne A, Delabar J, Cochet C, Cabanis MO, Stehelin D, et al. Maternal origin of a de novo balanced t(21q21q) identified by ets-2 polymorphism. *Hum Genet.* 1987;76:396-8.
- Robinson WP. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays.* 2000;22:452-9.
- Liehr T. 2013. Cases with uniparental disomy. Disponible en: <http://www.fish.uniklinikum-jena.de/UPD.html> [consultado 27 Abr 2013].
- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer L. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.
- Kotzot D. Prenatal testing for uniparental disomy: Indications and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:100-5.
- Purvis-Smith SG, Saville T, Manass S, Yip M-Y, Lam-Po-Tang PRL, Duffy B, et al. Uniparental disomy 15 resulting from «correction» of an initial trisomy 15. *Am J Hum Genet.* 1992;50:1348-50.
- Cassidy SB, Li-Wen L, Erickson RP, Magnusson L, Thomas E, Gendron R, et al. Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *Am J Hum Genet.* 1992;51:701-8.
- Shaffer LG. Risk estimates for uniparental disomy following prenatal detection of a nonhomologous robertsonian translocation. *Prenat Diagn.* 2006;26:303-7.
- Kotzot D. Complex and segmental uniparental disomy updated. *J Med Genet.* 2012;45:545-56.
- Liehr T, Brude E, Gillessen-Kaesbach G, König R, Mrasek K, von Eggeling F, et al. Prader-Willi syndrome with a karyotype 47,XY,+min(15)(pter->q11.1) and maternal UPD 15 - case report plus review of similar cases. *Eur J Med Genet.* 2005;48:175-81.
- Roberts S, Maggouta F, Thompson R, Price S, Thomas S. A patient with a supernumerary marker chromosome (15), Angelman syndrome, and uniparental disomy resulting from paternal meiosis II non-disjunction. *J Med Genet.* 2002;39:E9.
- Liehr T, Ewers A, Hamid AB, Kosyakova N, Voigt M, Weise A, et al. Small supernumerary marker chromosomes and uniparental disomy have a story to tell. *J Histochem Cytochem.* 2011;59:842-8.
- Association for Clinical Cytogenetics. Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics. Prenatal Diagnosis Best Practice Guidelines (2009) v1.00.
- Dawson AJ, Chernos J, McGowan-Jordan J, Lavoie J, Shetty S, Steinrath M, et al. CCMG guidelines: Prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy. *Clin Genet.* 2011;79:118-24.
- Hastings R, Howell R, Dagna Bricarelli F, Kristofferson U, Cavani S. Specific constitutional cytogenetics guidelines. *E C A Newsletter.* 2012;30:11-9.
- Morales C, Soler A, Badenas C, Rodríguez-Revenga L, Nadal A, Martínez JM, et al. Reproductive consequences of genome-wide paternal uniparental disomy mosaicism: Description of two cases with different mechanisms of origin and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2009;92:e5-9.
- Berend SA, Horwitz J, McCaskill C, Shaffer LG. Identification of uniparental disomy following prenatal detection of robertsonian translocations and isochromosomes. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1787-93.
- Robinson WP, Barrett JJ, Bernard L, Telenius A, Bernasconi F, Wilson RD, et al. Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction. *Am J Hum Genet.* 1997;60:917-27.
- Robinson WP, Bernasconi F, Lau A, McFadden DE. Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment. *Am J Med Genet.* 1999;84:34-42.
- 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;16:511-24.
27. 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;30:1155-64.
 28. Grati FR, Grimi B, Frascoli G, di Meco AM, Liuti R, Milani S, et al. Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:282-8.
 29. EUCROMIC: European Collaborative Research on Mosaicism in CVS. Trisomy 15 CPM: Probable origins, pregnancy outcome and risk for fetal UPD. *Prenat Diagn.* 1999;19:29-35.
 30. Christian SL, Smith AC, Macha M, Black SH, Elder FFB, Johnson JMP, et al. Prenatal diagnosis of uniparental disomy 15 following trisomy 15 mosaicism. *Prenat Diagn.* 1996;16:323-32.
 31. Christian SL, Mills P, Das S, Ledbetter DH. High risk of uniparental disomy of chromosome 15 associated with amniotic fluid containing de novo small supernumerary marker 15 chromosomes. *Am J Hum Genet Suppl.* 1998;63:A11.
 32. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: An overview. *Am J Med Genet.* 2010;154C:34.
 33. Kim S-R, Shaffer LG. Robertsonian translocations: Mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations. *Genetic Testing.* 2002;6:163-8.