

## Casos Clínicos

## Triploidia en una gestación obtenida mediante ICSI

### *Triploidy in an ICSI pregnancy*

García Sánchez Y, Vañó B, Monzó A, Duque C, Rubio JM, Romeu A.

Servicio de Ginecología y Reproducción Humana. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España

#### **Resumen**

*La triploidía es una alteración meiótica que puede producirse en fecundación espontánea y en técnicas como la inseminación artificial (IA) o fecundación in vitro (FIV), ya que el proceso de la unión de ambos gametos no es controlado y la posibilidad de una polifecundación del ovocito por varios espermatozoides es alta. No obstante, en ICSI es un fenómeno menos frecuente, al tratarse de un proceso de fecundación controlada con un solo espermatozoide. Se presenta el caso de una paciente que gestó tras someterse a un de tratamiento de fecundación in vitro (FIV) mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), en la que se produjo el aborto de un feto cuya dotación genética fue una triploidía. Se plantean posibles mecanismos de producción de una triploidía en una gestación obtenida por ICSI.*

**Palabras claves:** ICSI. Triploidia. Aborto.

#### **Summary**

*It seems more logical to wait cases of triploidy in technical as the artificial insemination (IA) or fecundation in vitro (FIV), since the process of the union of both pronuclei is not controlled and the possibility of a polifecundation of the oocyte for several sperms is high. It presents a case of a couple that after undergoing three artificial inseminations and two intracytoplasmic sperm injection (ICSI), it is pregnant and an abortion takes place. The result of the chromosomal analysis of the abortion is a triploidy. It thinks about which is the mechanism of a triploidy in a gestation obtained by intracytoplasmic sperm injection (ICSI), since the fecundation process is controlled.*

**Key words:** ICSI. Tripliody. Abortion.

---

**Correspondencia:** Dra Yolanda García Sánchez.  
Servicio de Ginecología y Reproducción Humana  
Hospital Universitario La Fe.  
Avda de Campanar, 21.  
46009 Valencia. España.  
e-mail: yogasan@eresmas.com

## INTRODUCCIÓN

La finalidad de las técnicas de reproducción asistida no es sólo la obtención de gestaciones; la dotación cromosómica de los embriones debe ser correcta. Esto implica a las dos partes, masculina y femenina, que no deben presentar anomalías cromosómicas. Además si, tras la unión de los gametos, se producen errores en la división celular, el resultado serán alteraciones en el preembrión que impiden que la gestación tenga un desenlace adecuado, dando lugar a abortos recurrentes, enfermedades trofoblásticas o al nacimiento de fetos con anomalías más o menos importantes.

El procedimiento de microinyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) supone que un solo espermatozoide es inyectado en cada ovocito, pero en ocasiones, cuando se evalúa morfológicamente el ovocito a las 16-18 h de la microinyección, algunos ovocitos muestran tres pronúcleos en lugar de los dos que cabría esperar. El mecanismo puede ser debido a un fallo anterior a la fecundación (meiosis en la gametogénesis), coincidente o posterior a la misma (mitosis).

En el presente trabajo se describe el caso de una paciente que gestó tras someterse a un de tratamiento de fecundación in vitro (FIV) mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), en la que se produjo un aborto cuya dotación genética fue una triploidía. Se discuten los posibles mecanismos de producción de una triploidía en una gestación obtenida por ICSI.

## CASO CLÍNICO

Pareja remitida a Unidad de Reproducción de tercer nivel por esterilidad primaria de 7 años de evolución, después de no haber conseguido gestar tras tres ciclos de inseminación artificial. La mujer, de 35 años de edad, presentaba como antecedentes médico-quirúrgicos relevantes una intervención para apendicectomía a los 11 años y una laparoscopia por endometriosis grado III a los 30 años. La paciente era eumenoreica y nuligesta. El varón, de 37 años, presentaba como antecedente familiar destacable un hermano afecto de síndrome de Down fallecido por cardiopatía. Ninguno de los dos miembros de la pareja presentó otros antecedentes familiares o personales de interés.

Las serologías de ambos fueron negativas para hepatitis B y C, VIH y sífilis. Los cultivos de cérvix fueron negativos y en la histerosalpingografía no se observó alteraciones anatómicas, confirmándose la

permeabilidad tubárica. El estudio hormonal mostró una FSH de 8 mUI/ml, LH de 5,3 mUI/ml, cociente LH/FSH de 0,7 y una PRL de 17 ng/ml. En la ecografía se observó un quiste en el ovario izquierdo de 45 mm de diámetro de contenido heterogéneo. Los marcadores tumorales fueron negativos. El espermiograma presentó un REM (recuento espermatozoides móviles) en fresco de 51,5 millones/mL y capacitado de 56. Por los antecedentes de esterilidad de larga evolución y fallo de tres ciclos de inseminación artificial en una paciente de 35 años de edad, se indicó la realización de un tratamiento de reproducción asistida mediante ICSI.

En el primer ciclo de fecundación in vitro e ICSI se transfirió un preembrión y la paciente no gestó.

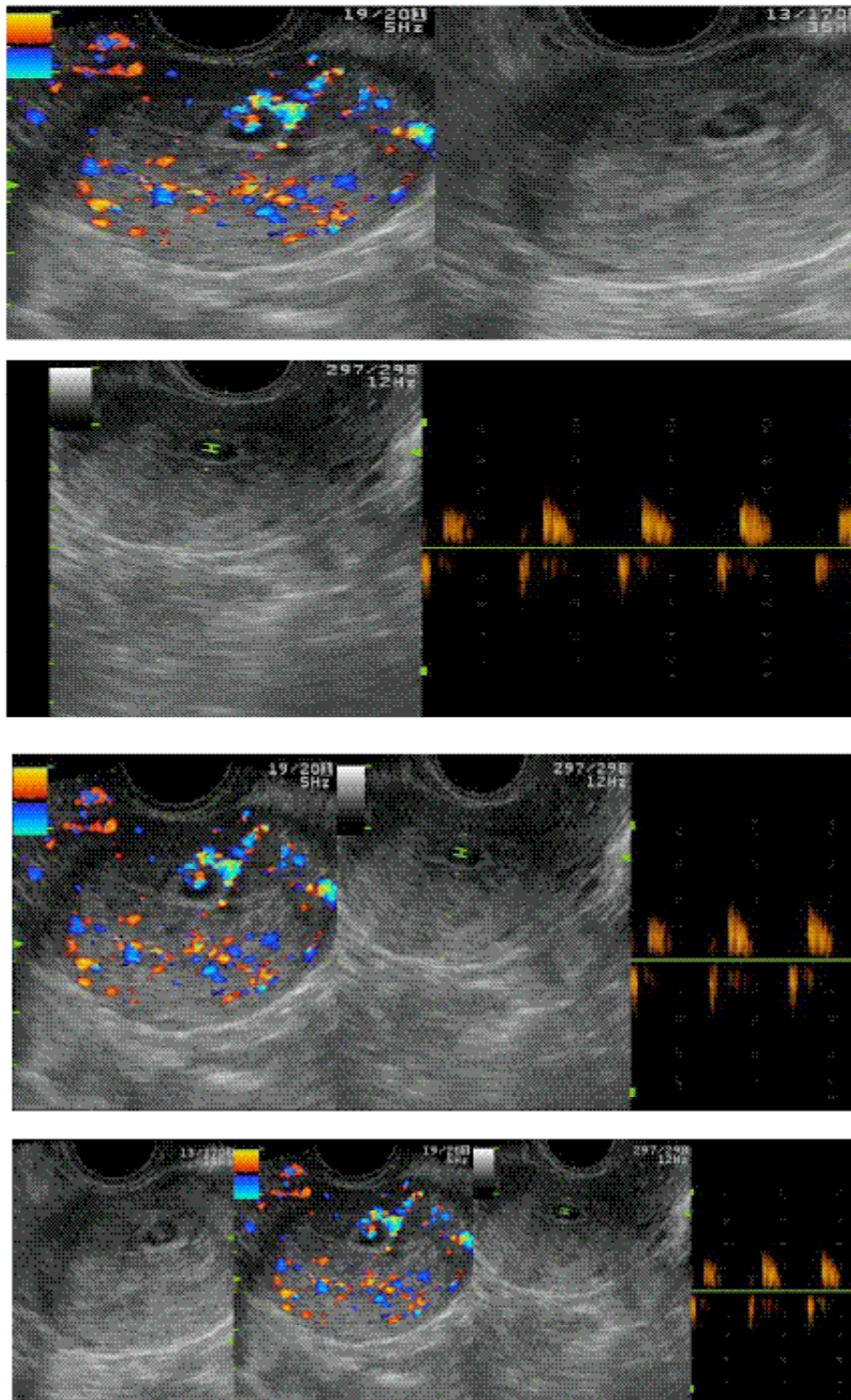
Posteriormente, se realizó una laparoscopia tras tratamiento con análogos de la GnRH durante cuatro meses en la que se puncionó el quiste que fue de características luteínicas, se observaron implantes endometriósicos peritoneales, se practicó lisis de adherencias laxas y se comprobó la permeabilidad tubárica bilateral. Un año después, se realizó otro ciclo de ICSI transfiriéndose dos preembriones y el resultado fue una gestación.

En la ecografía de la 6ª semana se visualizó un saco intraútero de 11mm con un embrión LCN de 8mm y FCF positiva. En la 8 semana el embrión presentó un LCN de 8mm y FCF negativa. La decidua presentaba un aspecto ecográfico de degeneración molar, con una decidua heterogénea muy engrosada y vascularizada (Figura 1). La (HCG fue de 1738 mUI/ml. Con el diagnóstico de aborto diferido se realizó una histeroscopia y legrado. La anatomía patológica mostró restos deciduocoriales sin signos de degeneración molar y el cariotipo fue una triploidía 69XXY.

## DISCUSIÓN

La fecundación es un proceso complejo en el que pueden producirse errores que conduzcan a alteraciones cromosómicas causantes de abortos. En el caso presentado, tras una ICSI con un cigoto con dos pronúcleos observados a las 20 horas de la fecundación, el embrión presentó una triploidía 69XXY. El mecanismo puede ser debido a un fallo anterior a la fecundación (meiosis en la gametogénesis), durante o posterior a la misma (mitosis) (Figura 2).

La gametogénesis tiene como finalidad conseguir que una célula diploide se convierta en haploide. Cuando se producen errores en la división meiótica y el gameto es diploide, con la fecundación el material genético será triploide.



**Figura 1**  
*Ecografía semana 6*



**Figura 2**  
*Causas de triploidia*

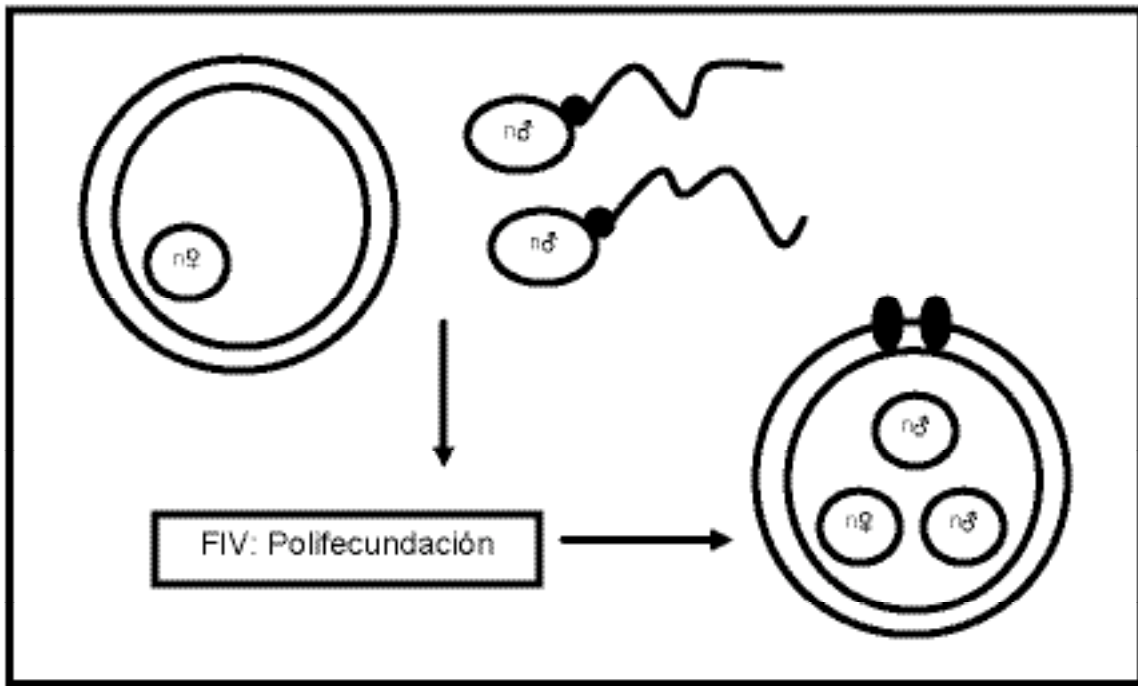
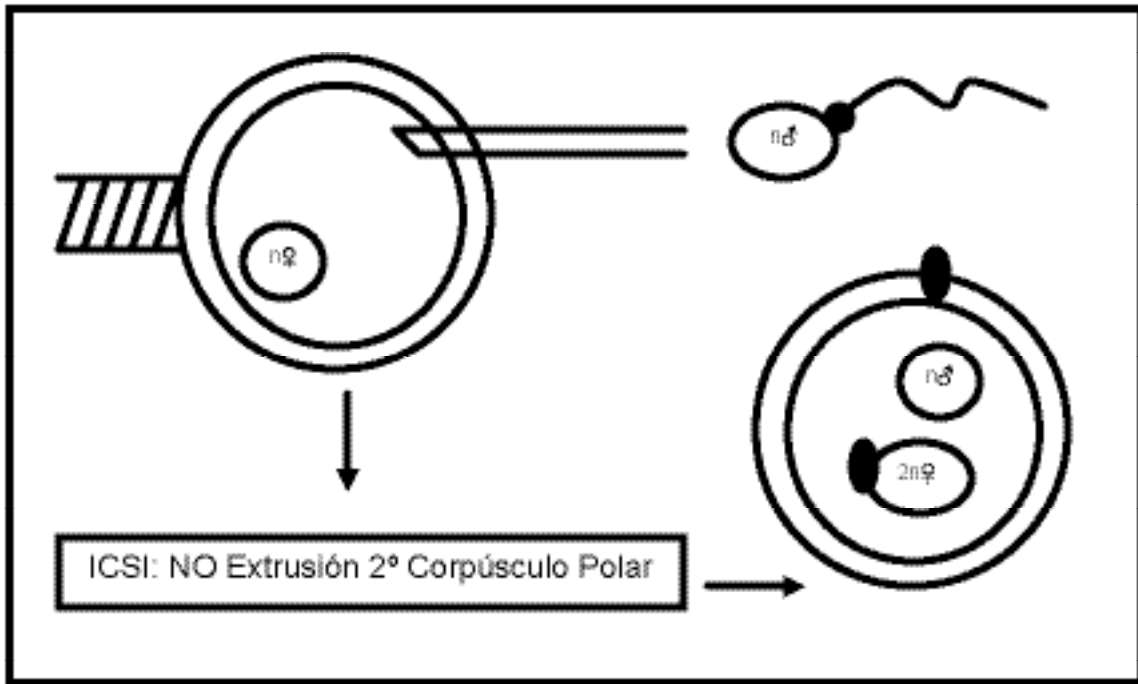
Si los errores tienen lugar en la gametogénesis paterna, la triploidia es de origen diándrico. Un espermatozoide diploide puede surgir por un error en la división meiótica en la que no se separen adecuadamente los cromosomas (1) ó por una endoreduplicación post-meiótica (2) en la que el espermatozoide duplica su material genético tras la meiosis. La formación de espermatozoides diploides no es un fenómeno tan extraño, se estima que un 0,1-0,2% de los espermatozoides eyaculados son diploides (2) y que esta proporción aumenta hasta un 1,90% en hombres con problemas de fertilidad. Estudios realizados en pacientes con oligoasteno-teratozoospermia severa, presentan un 33,3% de espermatozoides diploides, es decir, uno de cada tres espermatozoides presenta un error meiótico (3). Como una parte importante de los casos que requieren una ICSI son debido a este tipo de pacientes, existe un sesgo en la proporción de espermatozoides diploides en ICSI que aumenta la probabilidad de utilizar alguno de ellos para microinyectar (4). También se ha sugerido un posible aumento del número de espermatozoides diploides con la edad (5). Existen métodos para separar los espermatozoides diploides (gradiente de densidad y citometría de flujo), pero su efectividad no está comprobada.

Si la gametogénesis materna es la alterada, la triploidia es de origen digínico. La causa más frecuente en ICSI es la no extrusión del segundo corpúsculo polar tras la segunda división meiótica que se produce después de la fecundación (Figura 3), así el grupo de cromosomas que formaría este corpúsculo queda en el interior del ovocito

cuyo material genético será diploide (6, 7). Esto ocurre porque durante el proceso de microinyección se puede dañar la estructura del huso meiótico y el citoesqueleto del ovocito (8, 9) debido a la presión hidrostática ejercida con la pipeta o por la entrada de iones de calcio dentro del ovocito al microinyectar el espermatozoide. No siempre se observan tras la fecundación los dos corpúsculos polares, ya que pueden degenerar o fragmentarse, por lo que son difíciles de observar (11). Igual que sucedía con el espermatozoide, el ovocito puede duplicar su material genético tras la meiosis mediante la endoreduplicación post-meiótica (11).

No puede ser establecido si el origen es diándrico o digínico porque, al ser la dotación cromosómica 69 XXY, puede ser tanto materno como paterno. Si la triploidia hubiese sido 69XYY el origen sería paterno, pues la madre sólo puede aportar cromosomas X.

En la fecundación la causa más frecuente de embriones triploides es la dispermia ó entrada de dos espermatozoides en el ovocito (Figura 3). Este mecanismo es más lógico que suceda en embarazos espontáneos y fecundación in vitro (FIV) que en ICSI. De hecho se estima que es la causa del 86% de los embriones triploides obtenidos en FIV (12). La incidencia de dispermia está relacionada con la concentración de espermatozoides en la gota donde tiene lugar la FIV, ya que una alta concentración favorece la polipenetración. En casos de embriones triploides recurrentes parece existir un defecto intrínseco en el ovocito como una disminución en la integridad de la



**Figura 2**  
*Mecanismo de producción de triploidia en ICSI y FIV*

zona pelúcida o una reacción anormal o retardada de los gránulos corticales en los que el mecanismo de bloqueo de la polispermia está alterado, favoreciendo la entrada de más de un espermatozoide. En estos casos sería aconsejable realizar una ICSI, en la que la dispermia sólo se podría producir por error metodológico microinyectando dos espermatozoides que quedaran adheridos a la superficie de la pipeta o que en la gota del ovocito se hallara algún espermatozoide que pudiera fecundar el ovocito. La incidencia de esto es muy baja en personal con experiencia y cuando se observara el cigoto a las 20 horas se desecharía por la presencia de tres pronúcleos (13).

En último lugar tenemos el error mitótico post-meiosis. Este se produce después de la fecundación y antes de la primera división mitótica embrionaria, en el que un pronúcleo se divide anormalmente dando lugar a otro pronúcleo idéntico. Por tanto los embriones son tripronucleados y triploides. (2).

Sachs et al (8) estudiaron el efecto de la estimulación en la incidencia de embriones triploides, observando que el porcentaje de éstos era mayor en ciclos con una alta respuesta a la estimulación, en los que se necesitaba menor cantidad de gonadotropinas y el pico de estradiol el día de la administración de la hCG era mayor, con mayor número de folículos y ovocitos captados y microinyectados. Además encontraron que el protocolo de estimulación "down-regulation" se asociaba a una mayor proporción de embriones con tres pronúcleos que el protocolo "flare" (43,2% frente a 16,7%).

Existen muchas causas de embriones triploides, pero las dos más frecuentes son en FIV la dispermia (polifecundación) y en ICSI la no extrusión del segundo corpúsculo polar. Además es importante tener en cuenta el factor edad y el factor masculino, ya que la calidad del espermatozoide contribuye a la producción de triploidías (14). Por último, en aquellos casos de parejas con pérdidas gestacionales recurrentes con triploidias confirmadas, es aconsejable realizar un diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) (15).

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Arán B, Blanco J, Vidal F, Vendrell JM, Egozcue S, Barri PN, Egozcue J, Veiga A.:** Screening for abnormalities of chromosomes X, Y and 18 for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril* 1999; 72: 696-701.
2. **Zaragoza MV, Surti V, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ.:** Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1807-20.
3. **Egozcue S, Blanco J, Vidal F, Egozcue J.:** Diploid sperm and the origin of triploidy. *Hum Reprod* 2002; 17: 5-7.
4. **Macas G, Imthurn B, Keller P.:** Increased incidence of numerical chromosome abnormalities in spermatozoa injected into human oocytes by ICSI. *Hum Reprod* 2001; 16: 115-20.
5. **Bosch M, Rajmil O, Martínez-Pasarrdl O, Egozcue J, Templado C.:** Linear increase of diploidy in human sperm with age: a four colour FISH study. *Eur J Hum Gnet* 2001; 9: 533-8.
6. **Pergament E, Confino E, Zhang JX, Roscetti L, Xien Chen P, Wellman D.:** Recurrent triploidy of maternal origin. *Prenat Diagn* 2000; 20: 561-3.
7. **Grossmann M, Calafell JM, Brandy N, Vanrell JA, Rubio C, Pellicer A, Egozcue J, Vidal F, Santalo J.:** Origin of tripronucleate zygotes after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 2762-5.
8. **Sachs AR, Politch JA, Jackson KV, Racowsky C, Hornstein MD, Ginsburg ES.:** Factors associated with the formation of triploid zygotes after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2000; 73: 1109-14.
9. **Macas E, Imthurn B, Rosselli M, Keller P.:** The chromosomal complements of multipronuclear human zygotes resulting from intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11: 2496-2501.
10. **Rosenbusch B, Schneider M, Sterzik K.:** The chromosomal constitution of multipronuclear zygotes resulting from in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 2257-62.
11. **Rosenbusch B, Glaeser B, Brucker C, Schneider M.:** Endoreduplication of the hyperhaploid maternal complement and abnormal pronuclear formation in a human zygote obtained after intracytoplasmic sperm injection. *Ann Genet* 2002; 45: 157-9.
12. **Staessen C, Van Steirteghem A.:** The chromosomal constitution of embryos developing from abnormally fertilized oocytes after intracytoplasmic sperm injection and conventional in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 321-7.
13. **Pal L, Toth TL, Leykin L, Isaacson KB.:** High incidence of triploidy in in-vitro fertilized oocytes from a patient with a previous history of recurrent gestational trophoblastic disease. *Hum Reprod* 1996; 11: 1529-32.
14. **Vidal F, Blanco J, Egozcue J.:** Chromosomal abnormalities in sperm. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001; 183: 51-4.
15. **Bar-Ami S, Seibel MM, Pierce KE, Zilberstein M.:** Preimplantation genetic diagnosis for a couple with recurrent pregnancy loss and triploidy. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 946-50.