

4.- RESULTATS

4.1.- Resultats de la tècnica d'obtenció de les mostres

De les 155 biòpsies corials realitzades, el laboratori no en va acceptar 13 (8.4%), en tots els casos degut que la mostra tramesa no contenia vellositats coriòniques. En cap cas es rebutjà una mostra per quantitat insuficient, sinó que sempre s'intentà d'obtenir un resultat (Taula 4.1).

Taula 4.1.- Resultats de la tècnica d'obtenció de mostres.

Total de biòpsies de corion realitzades	155	No acceptades	13	
		Acceptades	142	amb resultat 130 mostres (131 embrions)
				sense resultat 12 mostres

4.2.- Resultats de la tècnica citogenètica

4.2.1.- èxit de la tècnica citogenètica

De les 142 mostres acceptades, s'obtingué un resultat citogenètic en 130 casos (91.5%), que corresponen a 131 embrions ja que una de les gestacions biopsiades resultà ser doble. En 9 d'aquests (6.9%) no es pogué aconseguir un resultat pel mètode semidirecte (perquè no se'n féu o perquè no cresqué), però sí més endavant amb el cultiu llarg (Taula 4.2, pàgina 84).

Taula 4.2.- Resultats de la tècnica citogenètica.

Total mostres amb resultat	130 mostres (131 embrions)	MD+CLT	49 mostres
		només MD	72 mostres
		només CLT	9 mostres

MD: mètode semidirecte; CLT: cultiu llarg; MD+CLT: el resultat s'ha obtingut per ambdues metodologies; només MD: no es féu cultiu llarg o no se'n va obtenir un resultat; només CLT: no es féu mètode semidirecte o no se'n va obtenir un resultat.

4.2.2.- mètode semidirecte

S'aplicà el mètode semidirecte en 138 de les 142 mostres acceptades. En les 4 restants la quantitat era molt petita i, degut a l'aspecte macroscòpic de les vellositats, es decidí de fer solament cultiu llarg.

De les 138 mostres on s'aplicà el mètode semidirecte, s'obtingué un resultat citogenètic en 121 d'elles (87.7%). En 37 d'aquests casos (26.8%) el nombre de metafases analitzades va ser inferior a 10.

De les 17 mostres on no es va obtenir cap resultat citogenètic pel mètode semidirecte, en 5 sí que es va obtenir un resultat pel cultiu llarg, en 11 no es realitzà cultiu llarg en paral·lel i en 1 el cultiu llarg tampoc va créixer.

4.2.3.- cultiu llarg

El cultiu a llarg terme es realitzà en paral·lel amb el mètode semidirecte en 67 casos, a partir de maig del 1997. En 49 casos es van obtenir resultats citogenètics pels dos mètodes de cultiu, semidirecte i llarg. Els resultats en aquests casos van ser concordants en 42 (85.7%) i discrepants en dos (4.1%). Es detecta possible contaminació materna en 4 casos (6% del total dels 67 cultius realitzats). Per últim, no s'obté cap resultat en 18 casos (24% dels 75 cultius realitzats en total).

Si analitzem detingudament aquests 18 casos en que no es va obtenir creixement, en 5 probablement el motiu va ser que la mostra ja estava contaminada a l'entrar al laboratori (el control microbiològic del medi de transport realitzat a l'arribada va resultar positiu). En 1 cas tampoc s'obtingué cap metafase en el mètode semidirecte i en 4 s'obtingueren menys de 10 metafases analitzables, el que probablement significa que el material cel·lular estava ja degenerat.

4.3.- Anàlisi dels resultats citogenètics

A partir d'ara, la presentació de dades es circumscriurà a les 130 biòpsies corials en què es van obtenir resultats citogenètics, o millor dit als 131 embrions cariotipats, ja que en una de les mostres es va trobar un resultat quimèric que corresponia a dos embrions bessons de sexe diferent. En global hem analitzat 66 embrions del sexe femení i 55 del sexe masculí, així com 10 casos de monosomia X.

En l'Annex I, pàgina 105, consta el detall de tots els casos en què s'ha obtingut un resultat, ordenats segons les setmanes de gestació.

4.3.1.- cariotips normals

Han tingut un cariotip normal 43 dels 131 embrions analitzats (32.8%). Divuit han estat 46,XX i vint-i-cinc 46,XY.

4.3.2.- cariotips patològics

El resultat ha estat patològic en 88 casos, el que representa un 67.2% dels casos (Taula 4.3, pàgina 87). Les trisomies són l'anomalia més freqüent (70.5%), seguides per les monosomies X (11.4%) i les anomalies estructurals desequilibrades (9.1%). Les poliploidies sumen un altre 9.1%, amb sis triploidies i dues tetraploidies. Finalment hi ha un cas de monosomia 21.

Entre tots aquests casos s'hi inclouen els mosaics i hi ha un cas de trisomia 16 i monosomia X que s'ha inclòs en les dues categories. Si descomptem els 10 casos de monosomia X, dels casos restants 48 eren de sexe femení (XX o absència de cromosoma Y en les poliploidies) i 30 eren de sexe masculí (XY o en tot cas presència del cromosoma Y).

Taula 4.3.- Distribució dels 88 casos patològics segons el tipus d'anomalia cromosòmica. Un cas de trisomia 16 i monosomia X està inclòs en les dues categories.

CARIOTIPS PATOLÒGICS	n	% patologies
Trisomia	62	70.5
Monosomia X	10	11.4
Anomalies estructurals desequilibrades	8	9.1
Triploidies	6	6.8
Tetraploidies	2	2.3
Monosomies	1	1.1

En l'Annex II, pàgina 109, es pot trobar una relació de tots els cariotips patològics ordenats segons el tipus d'anomalia cromosòmica que presenten.

4.3.2.1.- monosomia X (45,X)

Se n'han trobat 10 casos: nou amb cariotip 45,X i un que té una trisomia 16 afegida (cariotip 45,X,+16). Això correspon a un 7.6% dels embrions estudiats i a un 11.4 % de les patologies trobades.

Tres corresponen a gestacions de 8 setmanes, una de 9 s., tres de 10 s., i dues d'11 s. En els dos embrions d'11 s. i un dels de 10 s. ja es podien detectar anomalies per ecografia: higroma, hidrotòrax, edema generalitzat, hidrops i plec nugal patològic. L'únic cas de monosomia X en embrions de menys de 8 s. és el cas de doble patologia (46,X,+16), de 6 s.

4.3.2.2.- monosomia autosòmica

Només s'ha trobat un cas, corresponent a una monosomia 21 (45,XY,-21), en un embrió de 6 setmanes.

4.3.2.3.- trisomies

És el grup més nombrós, amb 62 casos (un 70.5% de les patologies i un 47.3% de tots els casos amb resultat). D'aquests només cinc són mosaics (7.9% de les trisomies) i afecten als cromosomes 15, 16, 20 i 22. Tres són trisomies dobles. Un altre és el cas ja comentat de monosomia X i trisomia 16. S'han trobat embrions amb trisomies autosòmiques en totes les setmanes de gestació, excepte les setmanes 10 i 11, i a la setmana 12 només una trisomia 13 (Taula 4.4, pàgina 89).

No s'ha trobat cap trisomia pels cromosomes 1, 4, 6, 12, 17 i 19 (autosomes) ni cap anomalia en excés dels cromosomes sexuals.

Les trisomies més freqüents en aquest estudi han estat: la trisomia pel cromosoma 16, amb el 20.7% de les trisomies i el 13.6% del total de patologies; pel cromosoma 22, amb un 17.2% de les trisomies i un 11.4% de les patologies; pel cromosoma 15, amb un 15.5% de les trisomies i un 10.2% de les patologies; i finalment pel cromosoma 13, amb un 8.6% de les trisomies i un 5.7% de les patologies.

Les freqüències de les diferents línies cel·lulars en els casos amb mosaics poden trobar-se detallades a la taula 4.7, a la pàgina 93.

Taula 4.4.- Descripció de les 62 trisomies autosòmiques trobades, incloent-hi els mosaics i les dobles patologies.

n + trisomia	%	cariotip	setmanes de gestació
1 trisomia 2	1.7	47,XX,+2	8 s.
1 trisomia 3	1.7	47,XX,+3	6 s.
2 trisomies 5	3.5	47,XY,+5	5 s., 7 s.
1 trisomia 7	1.7	47,XY,+7	6 s.
3 trisomies 8	5.2	47,XX,+8 (1 cas) 47,XY,+8 (2 casos)	5 s. 6 s., 8 s.
1 trisomia 9	1.7	47,XX,+9	6 s.
2 trisomies 10	3.5	47,XX,+10 (1 cas) 47,XY,+10 (1 cas)	6 s. 5 s.
1 trisomia 11	1.7	47,XY,+11	7 s.
5 trisomies 13	8.6	47,XX,+13 (2 casos) 47,XY,+13 (3 casos)	6 s., 8 s. 6 s., 9 s., 12 s.
2 trisomies 14	3.5	47,XY,+14	2 de 6 s.
9 trisomies 15	15.5	47,XX,+15 (6 casos) 47,XX,+15 / 46,XX (1 cas) 47,XY,+15 (2 casos)	1 de 6 s., 3 de 7 s., 2 de 8 s 6 s. 7 s., 8 s.
12 trisomies 16	20.7	47,XX,+16 (7 casos) 47,XX,+16 / 46,XX (1 cas) 47,XY,+16 (3 casos) 47,XY,+16 / 46,XY (1 cas)	5 de 6 s., 7 s., 9 s. 6 s. 5 s., 6 s., 7 s. 5 s.
1 trisomia 18	1.7	47,XY,+18	8 s.
3 trisomies 20	5.2	47,XX,+20 (2 casos) 47,XY,+20 / 46,XY	4 s., 6 s. 7 s.
4 trisomies 21	6.7	47,XX,+21 (3 casos) 47,XY,+21 (1 cas)	6 s., 2 de 8 s. 7 s.
10 trisomies 22	17.2	47,XX,+22 (8 casos) 47,XX,+22 / 46,XX (1 cas) 47,XY,+22 (1 cas)	6 s., 4 de 7 s., 2 de 8 s., 9 s 5 s. 7 s.
trisomia 16 i monosomia X		46,X,+16	6 s.
trisomia 5 i 15		48,XX,+5,+15	5 s.
trisomia 16 i 21		48,XX,+16,+21	6 s.
trisomia 18 i 21		48,XX,+18,+21	8 s.

4.3.2.4.- poliploidies

Se n'han trobat 8 casos (9.1% de les anomalies cromosòmiques i 6.1% dels embrions) (Taula 4.5). Dels 6 casos de triploidia, dos tenien més de 69 cromosomes: un embrió de 5 setmanes presentava, a més, una tetrasomia pels cromosomes 2, 7 i 9 i un altre de 9 setmanes una tetrasomia pel cromosoma 18. Els quatre restants eren triploidies de 69 cromosomes i corresponien a embrions de 6, 8 i 9 setmanes de gestació.

S'han trobat dos casos de tetraploidia, un d'ells en mosaic, en embrions de 5 i 6 setmanes. Les freqüències de les diferents línies cel.lulars en els casos de mosaics poden trobar-se a la taula 4.7, a la pàgina 93.

Taula 4.5.- Cariotips de les poliploidies trobades.

cariotip	setmanes
92,XXYY / 46,XY	5 s.
50,XXX,+2,+7,+9	5 s.
92,XXYY	6 s.
69,XXX	6 s.
69,XXX	8 s.
69,XXY	8 s.
69,XXX	9 s.
70,XXX,+18	9 s.

4.3.2.5.- anomalies estructurals

En el present estudi s'han trobat 8 anomalies estructurals, de tipus desequilibrat, que representen el 9.1% de les patologies i 6.1% dels embrions analitzats (Taula 4.6, pàgina 92).

Tres són translocacions recíproques desequilibrades, totes elles amb un progenitor portador de la translocació en la forma equilibrada. En una d'elles l'embrió ha heretat la translocació equilibrada com el pare però s'ha produït un error de no-disjunció (segregació 3:1) del cromosoma homòleg d'un dels implicats en la translocació, produint de fet una trisomia 10 (primer cas de la taula 4.6, pàgina 92).

En un altre, el cromosoma derivatiu és un cromosoma extra (cas segon de la mateixa taula 4.6, pàgina 92)

En les quatre translocacions robertsonianes desequilibrades trobades, un cas és de novo i tres per herència desequilibrada. En dos casos apareix un cromosoma marcador de novo acompanyant la translocació robertsoniana, en un cas equilibrada i en l'altre desequilibrada (en ambdós casos heretades).

En un cas s'ha trobat un cariotip 46,XY,der(15;15)(q10;q10),+15 en el cultiu però amb resultat normal al mètode semidirecte i cariotip dels pares també normal.

El cas restant correspon també a una discrepància entre mètode semidirecte i cultiu llarg: en el mètode semidirecte s'obté un cromosoma 9 derivatiu en mosaic (que no s'ha pogut identificar, però clarament desequilibrat), mentre que en el cultiu totes les metafases presenten un cromosoma 9 amb una inversió que sembla equilibrada i amb els punts de ruptura molt propers a ambdós telòmers.

Taula 4.6.- Fórmules cromosòmiques dels 8 casos amb anomalies estructurals desequilibrades.

cariotip	herència	setmanes
47,XY,t(10;15)(q25.4;q14),+10	pare amb t equilibrada	4 s.
47,XX,+der(8)t(4;8)(q28;p23)pat	pare amb t equilibrada	5 s.
46,XY,der(6)t(2;6)(q21;p23)mat	mare amb t equilibrada	7 s.
46,XX,der(13;14)(q10;q10),+14	mare amb t equilibrada	7 s.
46,XX,der(13;14)(q10;q10),+mar	mare amb t equilibrada	8 s.
50% 46,XY,der(13;14)(q10;q10),+13 50% 47,XY,der(13;14)(q10;q10),+13,+mar	mare amb t equilibrada	8 s.
MD: 46,XX CLT: 46,XX,der(15;15)(q10;q10),+15	de novo	8 s.
MD: 46,XY,-9,+der(9)(?)/46,XY CLT: 46,XY,inv(9)(p22q34)	de novo	5 s.

A l'Annex III, pàgina 111, es poden veure els cariotips d'alguns dels casos amb anomalies estructurals desequilibrades.

4.3.3- mosaics

Dels 131 embrions amb resultat citogenètic, només 8 (6.1%) són mosaics. Respecte al total de patologies representen un 9.1%. D'aquests, en 4 el mosaic es detecta al mètode semidirecte i en cap hi ha resultat de cultiu llarg (ja sigui perquè no hi havia cultiu o perquè no se'n va obtenir un resultat). En un cas només hi ha cultiu llarg; en un altre el resultat citogenètic obtingut per les dues metodologies és coincident; i finalment el cas restant, ja comentat en l'apartat d'anomalies estructurals, presenta una discrepància entre el mètode semidirecte (mosaic de normalitat i patologia) i el cultiu llarg (patològic, però amb resultat diferent al mètode semidirecte).

A la taula 4.7 es poden veure les fórmules cromosòmiques i les proporcions dels mosaics trobats. Tots els casos descrits han estat també inclosos en els apartats anteriors segons el tipus de patologia.

Taula 4.7.- Descripció dels vuit casos amb mosaics detectats, especificant el resultat en el mètode semidirecte i en el cultiu llarg.

cariotip en M.D.	cariotip en CLT	setmanes gestació
50 % 47,XX,+22 / 50% 46,XX	no es fa	5 s.
22% 47,XY,+16 / 78% 46,XY	50% 47,XY,+16 / 50% 46,XY	5 s.
95% 92,XXYY / 5% 46,XY	30% 92,XXYY / 70% 46,XY	5 s.
80% 46,XY,-9,+der(9)(?) / 20% 46,XY	46,XY,inv(9)(p22q34)	5 s.
75% 47,XX,+15 / 25% 46,XX	no es fa	6 s.
75% 47,XX,+16 / 25% 46,XX	no creix	6 s.
15% 47,XY,+20 / 85% 46,XY	no creix	7 s.
no es fa	50% 46,XY,der(13;14)(q10;q10,+13 / 50% 47,XY,der(13;14)(q10;q10),+13,+mar	8 s.

4.3.4.- contaminació materna

Podria haver-hi contaminació amb material matern en 5 casos de cultiu llarg.

En tres d'ells (4% dels cultius llargs amb resultat cromosòmic) la contaminació materna és molt clara perquè es produeix una diferència de sexe entre el resultat del mètode semidirecte i del cultiu llarg (casos primer, segon i tercer de la taula 4.8, a la pàgina 94). Un cas dubtós, perquè podria ser també una discrepància (cas quart de la mateixa taula), és el que presenta una línia amb monosomia X en mètode semidirecte i una línia normal (XX) en cultiu llarg.

Finalment, un altre cas així mateix dubtós, ja que també podria ser un mosaic vertader (cas cinquè i darrer en la taula 4.8): 45,X en mètode semidirecte i 45,X/46,XX en cultiu a llarg terme. Podria haver-hi dues línies cel·lulars (normal i monosòmica) en mesènquima i només monosòmica en trofoblast, o bé ser tant minoritària la línia normal en trofoblast que no s'ha pogut detectar.

Respecte al tercer cas de la taula 4.8, es comprovà que la mare era portadora de la translocació robertsoniana equilibrada, fet que confirmà que la línia XX era d'origen matern.

Taula 4.8.- Relació dels 5 casos amb possible contaminació amb material matern.

cariotip en M.D.	cariotip en CLT
46,XY	46,XX
47,XY,+8	46,XX
no es fa	45,XX,der(13;14)(q10;q10) / 46,XY,der(13;14)(q10;q10),+13 / 47,XY,der(13;14)(q10;q10),+13,+mar
45,X	46,XX
45,X	flascó A: 45,X flascó B: 46,XX flascó C: 45,X / 46,XX

Respecte a la resta dels 131 casos cariotipats, només hi ha dues mostres en que un resultat de 46,XX en el cultiu llarg no és corroborat per un resultat idèntic en mètode semidirecte (perquè no se'n féu o perquè no s'obtingueren metafases), on la possibilitat d'obtenir metafases maternes és pràcticament despreciable. En aquests dos casos no podem excloure contaminació amb material matern, ja que la tècnica obstètrica utilitzada en el legrat no permet identificar l'embrió entre les restes i conèixer-ne el sexe.

4.3.5.- discrepàncies del mètode semidirecte vs. el cultiu llarg

S'han trobat dos casos de discrepància entre el resultat citogenètic obtingut pel mètode semidirecte i el cultiu llarg (Taula 4.9, pàgina 96), el que significa el 4.1% dels casos en què s'ha obtingut un resultat citogenètic, tant pel mètode semidirecte com pel cultiu llarg .

El primer cas és el ja comentat en els apartats d'anomalies estructurals i de mosaics, on hi ha un mosaic en mètode semidirecte amb una línia cel.lular cromosòmicament normal i l'altra amb un cromosoma 9 derivatiu, d'origen no identificat però clarament desequilibrat; en el cultiu llarg totes les metafases tenen també un cromosoma 9 reordenat, diferent a l'anomalia present en el mètode semidirecte, i aquesta vegada es pot reconèixer una inversió pericèntrica aparentment equilibrada, que comprèn la quasi totalitat del cromosoma.

En el segon cas, on apareix una translocació robertsoniana amb resultat de trisomia 15 només en el cultiu llarg, es descartà una possible contaminació materna en el cultiu llarg ja que el cariotip en sang perifèrica de la mare era normal; així doncs, en cas d'existir una contaminació materna hauria de ser a totes les metafases del mètode semidirecte, la qual cosa és molt improbable.

Taula 4.9.- Discrepàncies en el resultat obtingut per mètode semidirecte vs. cultiu llarg.

cariotip en M.D.	cariotip en CLT
46,XY,-9,+der(9)(?) / 46,XY	46,XY,inv(9)(p11q34)
46,XX	46,XX,der(15;15)(q10;q10),+15

4.4.- Edat materna

S'ha analitzat l'edat de les dones a les quals s'ha estudiat l'embrió procedent d'un avortament espontani de primer trimestre classificades segons la indicació diagnòstica i en funció del resultat citogenètic trobat (normal o patològic), i segons el tipus de cromosomopatia. Les taules es troben totes a la pàgina 98.

-monosomia X: de les 10 pacients amb un embrió portador d'una monosomia X, completa o en mosaic, 6 tenen menys de 35 anys (60%), tal com es veu reflectit a la taula 4.10.

-anomalies estructurals: dels 8 casos analitzats, tots ells desequilibrats, el 50% té 35 anys o més, però cap d'ells supera els 38 anys (Taula 4.11).

-poliploidies: s'han trobat els 8 casos descrits anteriorment, sumant les triploidies i les tetraploidies, que s'exposen a la taula 4.12. Només una pacient supera els 35 anys i en un altre cas es desconeix l'edat de la dona.

-monosomia autosòmica: l'únic cas trobat, amb monosomia pel cromosoma 21, correspon a una pacient de 35 anys.

-trisomies: dels 62 casos descrits amb trisomies autosòmiques, el 57.4 % de les dones tenen 35 anys o més, i el 37.7% tenen 38 anys o més (Taula 4.13). Només en un cas es desconeix l'edat materna.

-resultats normals: dels 43 casos amb resultat normal (ja sigui 46,XX o 46,XY), el 44.2% tenen 35 anys o més. Això es pot veure a la taula 4.14.

Taula 4.10.- Casos amb embrions amb monosomia X desglossats segons l'edat materna.

edat	n
27	1
28	1

29	1
30	1
33	2

35	2
39	1
40	1

Taula 4.11.- Edat materna en els casos amb anomalia estructural.

edat	n
29	2
30	1
34	1

edat	n
35	1
37	1
38	2

Taula 4.12.- Els 8 casos de poliploidia segons l'edat materna (en un cas es desconeix)

edat	n
27	1
30	3

34	1
35	1
41	1

Taula 4.13.- Edat de les pacients amb un embrió portador d'una trisomia

edat	n
28	1
29	4
30	4
31	1

edat	n
32	5
33	8
34	3
35	4

edat	n
36	4
37	4
38	3
39	4

edat	n
40	5
41	4
42	2
43	3
44	2

Taula 4.14.- Edat materna en els 43 casos d'embrions amb cariotip normal

edat	n
22	1
27	1
28	1
29	3

edat	n
30	3
31	2
32	3
33	7

edat	n
34	3
35	6
36	5
38	3

edat	n
39	1
40	1
41	3

4.5.- Indicacions diagnòstiques per a l'estudi citogenètic de l'embrió

Els resultats citogenètics dels embrions amb anomalia cromosòmica també es poden analitzar segons la indicació diagnòstica que ha ocasionat l'estudi cromosòmic. Cal recordar que una mateixa mostra pot tenir més d'una indicació, i per tant el resultat pot estar inclòs en més d'un dels següents grups.

-infertilitat primària: de les 63 mostres estudiades amb la indicació d'infertilitat primària, o sigui parelles sense cap embaràs a terme, un 66.7% són embrions portadors d'una anomalia cromosòmica (42 casos). En la taula 4.15, pàgina 102, es poden veure els valors percentuals de cada tipus de cromosomopatia: la trisomia és de lluny l'anomalia més freqüent (69%), seguida a distància per les anomalies estructurals desequilibrades (11.9%), les poliploidies (9.5%) i les monosomies X (7.1%). Les poliploidies són totes triploidies, una d'elles tetrasòmica per alguns cromosomes. Finalment hi trobem també l'únic cas de monosomia 21 trobat en aquesta sèrie.

-infertilitat secundària: de 31 mostres analitzades per infertilitat secundària, és a dir parelles amb avortaments però amb alguna gestació a terme, el 67.7% presenten una anomalia cromosòmica (21 casos), resumits en la taula 4.16, pàgina 102. Les trisomies tornen a ser el grup més freqüent, més i tot que en el grup d'infertilitat primària (80.9% dels casos, sense comptar el cas que presenta alhora trisomia 16 i monosomia X). A força distància segueixen les monosomies X (9.5%), el cas ja citat de trisomia 16 i monosomia X i, per últim, una tetraploidia en mosaic.

-reproducció assistida: en aquest grup es troben 14 de les mostres analitzades, 64.3% d'elles amb anomalies cromosòmiques (Taula 4.17, pàgina 102). El 88.9% corresponen a trisomies i un cas amb una anomalia estructural desequilibrada, que correspon a una pacient portadora d'una translocació robertsoniana.

-gestació anembrionada: en 14 casos no s'observà embrió i en un 50% es va trobar una anomalia cromosòmica en corion. La taula 4.18, pàgina 102, reflecteix que 5 casos tenen una trisomia, i en els dos restants hi ha una anomalia estructural desequilibrada i una tetraploidia.

- alerta ecogràfica: En 11 casos es detectà una imatge ecogràfica que despertà l'alerta, ja siguin malformacions embrionàries o marcadors ecogràfics de cromosomopaties reconeguts. Un 72.7% d'aquests casos eren embrions portadors d'anomalies cromosòmiques. Vegeu la taula 4.19, a la pàgina 103.

Hi ha tres casos de trisomies, que són: trisomia 11 (amb possible limfangioma quístic), trisomia 13 (amb higroma quístic retronucal, edema generalitzat i translucència nucal de 7 mm.) i trisomia 22 (amb edema de nuca difós de 4-5 mm.). Les quatre monosomies X tenien un o més dels marcadors ecogràfics propis d'aquesta anomalia cromosòmica (edema generalitzat, higroma quístic, hídrops, hidrotòrax, onfalocèle, plec nucal). La triploidia es detectà per una sospita de degeneració placentària molar, confirmada posteriorment en l'anàlisi d'anatomia patològica.

Els tres únics casos amb cariotip normal corresponen a un probable defecte de paret abdominal, una translucència nucal augmentada i un edema subcutani.

-parets portadors d'una anomalia cromosòmica: s'han analitzat 7 embrions, i tots ells han resultat portadors d'una anomalia cromosòmica. En sis casos el progenitor era portador d'una anomalia cromosòmica de tipus estructural i equilibrada que l'embrió ha heretat de forma desequilibrada. El setè cas es tracta d'un pare amb cariotip 46,XY/48,XYYY/48,XXXY i un embrió amb trisomia 16.

-anomalia cromosòmica en gestació anterior: de 5 casos en estudi, dos d'ells amb el resultat d'anomalia cromosòmica (40%): una trisomia 15 amb un avortament anterior amb trisomia 18 (amb 35 anys en el segon avortament amb anomalia cromosòmica) i una triploidia amb un avortament anterior amb trisomia 16 (34 anys)

-altres indicacions diagnòstiques: en aquest grup heterogeni hi tenim 10 casos, 8 d'ells amb anomalia cromosòmica (80%). En la taula 4.20, pàgina 103, es pot veure que sis eren trisomies, una anomalia estructural desequilibrada i una triploidia.

La indicació més freqüent era l'angoixa, present en 6 dels 8 casos amb anomalia cromosòmica: 4 casos de trisomia, el cas de triploidia i el d'anomalia estructural (46,XX,der(15;15)(q10;q10) *de novo* només en cultiu i normal en mètode semidirecte). Les indicacions en les dues trisomies restants eren esterilitat prèvia i un fill anterior malformat (transposició de grans vasos).

Taula 4.15: Anomalies cromosòmiques trobades en els casos analitzats per infertilitat primària.

anomalia cromosòmica	n	%
trisomies	29	69
an. estructurals desequil.	5	11.9
poliploidies	4	9.5
monosomia X	3	7.1
monosomia autosòmica	1	2.4

Taula 4.16: Anomalies cromosòmiques trobades en els casos on la indicació diagnòstica era infertilitat secundària de la parella.

	n	%
trisomies	17	80.9
monosomia X	2	9.5
monos.X i tris.16	1	4.8
poliploidies	1	4.8

Taula 14.7: Anomalies cromosòmiques trobades entre les pacients provinents de tècniques de reproducció assistida.

	n	%
trisomies	8	88.9
an.estructurals desequil.	1	11.1

Taula 4.18: Anomalies cromosòmiques trobades en es casos de gestacions anembrionades.

	n	%
trisomies	5	71.4
an.estructural desequil.	1	14.3
poliploidia	1	14.3

Taula 4.19.- Cromosomopaties trobades en els fetus amb alerta ecogràfica.

	n	%
monosomies X	4	50
trisomies	3	25
poliploidia	1	12.5

Taula 4.20.- Anomalies cromosòmiques en els casos amb altres indicacions diagnòstiques.

	n	%
trisomies	6	80
an. estructural desequil.	1	12.5
poliploidia	1	12.5

4.6.- Raó sexual

Com ja s'ha dit, entre els embrions amb cariotip normal un 58.1% són 46,XY, és a dir de sexe masculí, mentre que un 41.9% són 46,XX, és a dir de sexe femení.

Si s'analitzen les proporcions en el cas dels embrions amb cariotip anòmal, es veu que aquestes són inverses (Taula 4.21, pàgina 104). Es consideren embrions de sexe masculí tots aquells que tenen un o més cromosomes Y, o sigui XY en el cas d'embrions disòmics, XXY o XYY en el cas d'embrions triploides, i XYYY, XXYY o XXXY en el cas d'embrions tetraploides. I, consegüentment, s'entén per embrions de sexe femení els que no contenen cap cromosoma sexual Y, o sigui embrions XX, XXX o XXXX.

Així doncs, hi ha un 38.5 % d'embrions de sexe masculí i un 61.5% d'embrions de sexe femení amb anomalies cromosòmiques. Els 10 embrions amb monosomia X no es tenen en compte en la realització d'aquests càlculs.

Taula 4.21.- Embrions amb cariotip normal i anormal en funció del sexe cromosòmic.

cariotip	sexe femení		sexe masculí		raó (XY/XX)	monosomia X n
	n	%	n	%		
normal	18	41.9	25	58.1	1.39	-
patològic	48	61.5	30	38.5	0.62	10

ANNEX I: QUADRE DE RESULTATS PER SETMANES DE GESTACIÓ

	fórmula cromosòmica	indicació	edat mat.	comentaris	
4 s.	47,XY,t(10;15)(q25.4;q14),+10	pare amb t(10,15) equil. infertilitat 1 ^a	30		
	47,XX,+20	ou anembrionat	37	CLT:47,XX,+20	
	46,XY	ou anembrionat + ICSI	33	CLT no creix	
5 s.	50% 46,XX / 50% 47,XX,+22	infertilitat 2 ^a	39		
	47,XY,+5	infertilitat 2 ^a + FIV	33	CLT 47,XY,+5	
	47,XX,+8	infertilitat 1 ^a	35	CLT no creix	
	47,XY,+10	gestació anembrionada + infertilitat 2 ^a	44		
	47,XY,+16	infertilitat 2 ^a	40	només CLT (2met)	
	46,XY / 46,XY,+16	infertilitat 1 ^a	30	CLT coincident	
	48,XX,+5,+15	infertilitat 1 ^a	41	CLT no creix	
	47,XX,+der(8)t(4;8)(q28;p23)pat	pare amb t(4;8) equilibrada. infertilitat 1 ^a	29	3 met.	
	92,XXYY / 46,XY	infertilitat 2 ^a		CLT coincident	
	50,XXX,+2,+7,+9	infertilitat 1 ^a	41	CLT no creix	
	M.D.: 8 met.46,XY,-9,+der(9)(?) 2 met.46,XY CLT: 46,XY,inv(9)(p22q34)	infertilitat 1 ^a + gestació anembrionada	38	discrepància MD- CLT	
	46,XX	infertilitat 1 ^a	33		
	46,XX	infertilitat 2 ^a	32		
	46,XX	infertilitat 1 ^a +g.anembr.	33	CLT:46,XX	
	46,XY	infertilitat 1 ^a	34	CLT:46,XY. MD 3 met.	
	46,XY	infertilitat 1 ^a + AE anterior amb 46,XX /46,XX,t(6;11)(p21;p25) de novo	41	CLT: 46,XY	
	6 s.	45,XY,-21	infertilitat 1 ^a	35	
		46,X,+16	infertilitat 2 ^a	33	
		47,XX,+3	infertilitat 2 ^a	36	CLT:47,XX,+3
47,XY,+7		infertilitat 2 ^a	44		
47,XY,+8		infertilitat 1 ^a	33	CLT:46,XX	
47,XX,+9		FIV	36		
47,XX,+10		angoixa	34		
47,XY,+13		infertilitat 1 ^a	39	CLT: 47,XY,+13	
47,XX,+13		infertilitat 2 ^a	39	CLT:47,XX,+13	
47,XY,+14		g.anembrionada	41		
47,XY,+14		infertilitat 1 ^a	38	CLT:47,XY,+14.	
47,XX,+15		infertilitat 1 ^a	32		
75% 47,XX,+15 / 25% 46,XX		infertilitat 2 ^a	40		
47,XX,+16		infertilitat 1 ^a	28		
47,XX,+16		infertilitat 1 ^a	33		
47,XY,+16		infertilitat 1 ^a	36	CLT:47,XY,+16	
47,XX,+16		esterilitat	35		
47,XX,+16		angoixa	33	CLT: 3 met.	
47,XX,+16		infertilitat 1 ^a	30	CLT no creix. MD 3 met.	
75% 47,XX,+16 / 25% 46,XX		infertilitat 2 ^a	38	CLT:no creix	
47,XX,+20		infertilitat 1 ^a	43	MD no creix.	
47,XX,+21		infertilitat 1 ^a +g.anembr.	42		
48,XX,+16,+21		infertilitat 1 ^a	41	CLT no creix	
47,XX,+22		infertilitat 1 ^a	37	CLT:47,XX,+22	

	69,XXX	infertilitat 1 ^a	30	
	92,XXYY	gestació anembrionada	27	mola h. parcial
	46,XX	g.anembrionada - inf.1 ^a	29	
	46,XX	infertilitat 1 ^a	32	CLT:2 met.46,XX
	46,XX	infertilitat 2 ^a	41	només CLT
	46,XX	infertilitat 1 ^a	34	CLT: 46,XX
	46,XX	infertilitat 1 ^a	33	no es fa MD
	46,XY	infertilitat 2 ^a	35	
	46,XY	infertilitat 2 ^a	35	
	46,XY	infertilitat 1 ^a +g.anembr.	27	
	46,XY	infertilitat 1 ^a	31	CLT no creix (cc)
	46,XY	infertilitat 1 ^a	28	CLT:4met.46,XY
	46,XY	infertilitat 1 ^a	30	MD: 3 met. CLT: 2 met.46,XY
7 s.	46,XX,der(13;14)(q10;q10),+14	infertilitat 1 ^a - mare 45,XX,der(13;14)(q10;q10)	35	
	47,XY,+5	infertilitat 1 ^a	41	CLT:47,XY,+5
	47,XY,+8	infertilitat 1 ^a	29	CLT: 47,XY,+8
	47,XY,+11	possible limfangioma quístic	43	2 met.
	47,XY,+15	infertilitat 1 ^a	32	
	47,XX,+15	infertilitat 2 ^a	37	CLT no creix
	47,XX,+15	infertilitat 2 ^a	33	CLT: 3 met. 47,XX,+15
	47,XX,+15	infertilitat 2 ^a	38	CLT no creix
	47,XX,+16	infertilitat 2 ^a	40	
	47,XY,+16	infertilitat 1 ^a	40	MD no creix
	85% 46,XY / 15% 47,XY,+20	infertilitat 1 ^a	29	CLT no creix
	47,XY,+21	FIV	39	
	47,XX,+22	infertilitat 1 ^a	37	
	47,XX,+22	infertilitat1 ^a +FIV	42	
	47,XX,+22	infertilitat 1 ^a	36	CLT:no creix
	47,XY,+22	infertilitat 2 ^a	30	CLT: 47,XY,+22
	47,XX,+22	FIV	35	CLT:47,XX,+22
	46,XY,der(6)t(2;6)(q21;p23)mat	mare amb t(2;6) equil.	37	
	46,XX	infertilitat 2 ^a	35	2 met.
	46,XY	infertilitat 1 ^a + tris.9 anterior + FIV	38	CLT:2 met.46,XX
	46,XY	infertilitat 1 ^a +g.anembr.	41	CLT:no creix
	46,XX	infertilitat 2 ^a	36	
	46,XX	infertilitat 2 ^a +g.anembr.	33	CLT: 46,XX
	46,XY	infertilitat 1 ^a	32	CLT:46,XY
	46,XY	infertilitat 1 ^a	38	
8 s.	45,X	infertilitat 2 ^a	39	
	45,X	infertilitat 1 ^a	29	CLT:45,X/46,XX
	45,X	infertilitat 1 ^a	35	MD: 3 met.
	48,XX,+18,+21	infertilitat 1 ^a +ICSI	34	
	46,XX,der(13;14)(q10;q10),+mar	FIV-ICSI i mare 45,XX,der(13;14)(q10;q10)	29	1 met.
	47,XX,+2	ICSI + g.anembrionada	29	
	47,XX,+13	infertilitat 1 ^a	29	CLT:47,XX,+13
	50% 46,XY,der(13;14)(q10;q10),+13 50% 47,XY,der(13;14)(q10;q10),+13,+mar	infertilitat 1 ^a + mare der(13,14)	38	només es fa CLT. cc materna
	MD: 46,XX CLT: 46,XX,der(15;15)(q10;q10),+15	angoixa	34	discrepància MD / CLT
	47,XX,+15	angoixa	32	
	47,XX,+15	angoixa	30	

	47,XY,+15	infertilitat 1 ^a anterior tris.18	35	CLT no creix.
	47,XY,inv(9)(p11q12),+18	infertilitat 2 ^a	43	MD sense mitosi CLT: 4 met.
	47,XX,+22	fetus anterior malformat	32	
	47,XX,+22	infertilitat 1 ^a	40	CLT:no creix
	47,XX,+21	FIV	33	
	47,XX,+21	infertilitat 2 ^a	31	
	69,XXX	angoixa	30	
	69,XXY	infertilitat 1 ^a	30	CLT:69,XXY
	46,XX	ICSI	30	
	46,XX	esterilitat	34	
	46,XX	infertilitat 2 ^a	36	
	46,XY	anterior tris.21	33	CLT no creix
	46,XY	g. anembr. + infertilitat 1 ^a	29	CLT: 46,XY / 92,XXYY
	46,XY	infertilitat 2 ^a	39	CLT:46,XY
	46,XY	infertilitat 1 ^a	31	CLT:1met.46,XY
	46,XY	angoixa	33	CLT: 46,XY
	3 met. 46,XX / 4 met. 46,XY	FIV	36	eco 5s. 2 sacs
9 s.	45,X	infertilitat 2 ^a	33	CLT: 45,X
	47,XY,+13	infertilitat 1 ^a	33	CLT:47,XY,+13
	47,XX,+16	infertilitat 1 ^a i pare 46,XY/48,XXYY/48,XXXY	34	CLT: 47,XX,+16
	47,XX,+22	edema nucal		CLT:47,XX,+22
	70,XXX,+18	possible mola	35	mola
	69,XXX	infertilitat 1 ^a anterior tris.16	34	
	46,XX	infertilitat 2 ^a	36	CLT: 46,XX mare: 45,X/46,XX
	46,XY	infertilitat 1 ^a	35	CLT: 46,XY
	46,XY	infertilitat 1 ^a	29	6 met.
	46,XY	infertilitat 1 ^a	22	
10 s	45,X	possible higroma	27	
	45,X	infertilitat 1 ^a	30	
	45,X	edema generalitzat i hidrotórax	28	CLT:46,XX
	46,XX	anterior AE tris.21	35	
	46,XY	infertilitat 2 ^a	40	MD sense mitosi CLT: 6 met.
	46,XY	infertilitat 2 ^a +plec nucal	35	CLT:46,XY
11 s	45,X	higroma, hidrops, plec nucal 4 mm.	40	MD: 2 met. CLT: 3 met.45,X
	45,X	higroma quístic, onfalocele, hidrops	35	MD no creix
	46,XX	defecte paret abdominal i anomalia posicional extremitats inferiors	30	4 met.
12 s	47,XY,+13	infertilitat 2 ^a +higroma, edema, T.N.	32	CLT no creix. MD 2 metafases
	46,XY	FIV + edema subcutani generalitzat	38	2met. CLT: 3met.46,XY

ANNEX II: QUADRE DE RESULTATS ANÒMALS PER PATOLOGIES

tipus anomalia	fórmula cromosòmica	setm. g.	edat mat.	indicació
TRISOMIES	47,XX,+2	8	29	gestació anembrionada + ICSI
	47,XX,+3	6	36	infertilitat 2 ^a
	47,XY,+5	5	33	infertilitat 2 ^a + FIV
	47,XY,+5	7	41	infertilitat 1 ^a
	47,XY,+7	6	44	infertilitat 2 ^a
	47,XX,+8	5	35	infertilitat 1 ^a
	47,XY,+8	6	33	infertilitat 1 ^a
	47,XY,+8	7	29	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+9	6	36	FIV
	47,XX,+10	6	34	angoixa
	47,XY,+10	5	44	gestació anembrionada + infertilitat 2 ^a
	47,XY,+11	7	43	possible limfangioma quístic
	47,XX,+13	6	39	infertilitat 2 ^a
	47,XX,+22	8	29	infertilitat 1 ^a
	47,XY,+13	6	39	infertilitat 1 ^a
	47,XY,+13	9	33	infertilitat 1 ^a
	47,XY,+13	12	32	infertilitat 2 ^a + higroma, edema i T.N.
	47,XY,+14	6	41	gestació anembrionada
	47,XY,+14	6	38	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+15	6	32	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+15	7	37	infertilitat 2 ^a
	47,XX,+15	7	33	infertilitat 2 ^a
	47,XX,+15	7	38	infertilitat 2 ^a
	47,XX,+15	8	32	angoixa
	47,XX,+15	8	30	angoixa
	47,XY,+15	7	32	infertilitat 1 ^a
	47,XY,+15	8	35	infertilitat 1 ^a + anterior AE amb tris.18
	46,XX / 47,XX,+15	6	40	infertilitat 2 ^a
	47,XX,+16	6	28	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+16	6	33	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+16	6	35	esterilitat
	47,XX,+16	6	33	angoixa
	47,XX,+16	6	30	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+16	7	40	infertilitat 2 ^a
	47,XX,+16	9	34	inf. 1 ^a + pare portador anomalia crom.
	47,XY,+16	5	40	infertilitat 2 ^a
	47,XY,+16	6	36	infertilitat 1 ^a
	47,XY,+16	7	40	infertilitat 1 ^a
	46,XX / 47,XX,+16	6	38	infertilitat 2 ^a
	46,XY / 47,XY,+16	5	30	infertilitat 1 ^a
	47,XY,inv(9)(p11q12),+18	8	43	infertilitat 2 ^a
	47,XX,+20	4	37	gestació anembrionada
	47,XX,+20	6	43	infertilitat 1 ^a
	46,XY / 47,XY,+20	7	29	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+21	6	42	gestació anembrionada + infertilitat 1 ^a
	47,XX,+21	8	33	FIV
	47,XX,+21	8	31	infertilitat 2 ^a
	47,XY,+21	7	39	FIV
	47,XX,+22	6	37	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+22	7	37	infertilitat 1 ^a
47,XX,+22	7	42	infertilitat 1 ^a + FIV	
47,XX,+22	7	36	infertilitat 1 ^a	
47,XX,+22	7	35	FIV	

	47,XX,+22	8	32	fetus anterior malformat
	47,XX,+22	8	40	infertilitat 1 ^a
	47,XX,+22	9		edema nucal
	47,XY,+22	7	30	infertilitat 2 ^a
	46,XX / 47,XX,+22	5	39	infertilitat 2 ^a
DOBLES TRISOMIES	48,XX,+5,+15	5	41	infertilitat 1 ^a
	48,XX,+16,+21	6	41	infertilitat 1 ^a
	48,XX,+18,+21	8	34	infertilitat 1 ^a + ICSI
MONOSOMIA X i TRISOMIA	46,X,+16	6	33	infertilitat 2 ^a
MONOSOMIA X	45,X	8	39	infertilitat 2 ^a
	45,X	8	29	infertilitat 1 ^a
	45,X	8	35	infertilitat 1 ^a
	45,X	9	33	infertilitat 2 ^a
	45,X	10	27	possible higroma
	45,X	10	30	infertilitat 1 ^a
	45,X	10	28	edema generalitzat i hidrotòrax
	45,X	11	40	higroma, hidrops, plec nucal
	45,X	11	35	higroma, hidrops, onfalocele
ANOMALIES ESTRUCTURALS	47,XY,t(10;15)(q25.4;q14),+10	4	30	inf.1 ^a + pare 46,XY,t(10;14)(q25.4;q14)
	47,XX,+der(8)t(4;8)(q28;p23)pat	5	29	inf.1 ^a + pare 46,XY,t(4;8)(q28;p23)
	MD:8 met.46,XY,-9,+der(9)(?) 2 met. 46,XY CLT: 46,XY,inv(9)(p22q34)	5	38	infertilitat 1 ^a + gestació anembrionada
	46,XX,der(13;14)(q10;q10),+14	7	35	inf.1 ^a + mare 45,XX,der(13;14)(q10;q10)
	46,XY,der(6)t(2;6)(q21;p23)mat	7	37	mare 46,XX,t(2;6)(q21;p23)
	46,XX,der(13;14)(q10;q10),+mar	8	29	mare 45,XX,der(13;14)(q10;q10) + ICSI
	46,XY,der(13;13)(q10;q10),+13 / 47,XY,der(13;13)(q10;q10),+13,+mar	8	38	mare 45,XX,der(13;13)(q10;q10) + inf.1 ^a
	MD: 46,XX CLT: 46,XX,der(15;15)(q10;q10),+15	8	34	angoixa
POLIPLOIDIES	92,XXYY / 46,XY	5		infertilitat 2 ^a
	50,XXX,+2,+7,+9	5	41	infertilitat 1 ^a
	69,XXX	6	30	infertilitat 1 ^a
	92,XXYY	6	27	gestació anembrionada
	69,XXX	8	30	angoixa
	69,XXY	8	30	infertilitat 1 ^a
	70,XXX,+18	9	35	mola placentària
	69,XXX	9	34	infertilitat 1 ^a + anterior AE amb tris.16
MONOSOMIA	45,XY,-21	6	35	infertilitat 1 ^a

ANNEX III. ALGUNS DELS CARIOTIPS AMB ANOMALIES CROMOSÒMIQUES DE TIPUS ESTRUCTURAL



47,XX,+der(8)t(4;8)(q28;p23)pat



46,XX,der(6)t(2;6)(q21;p23)mat