

Casos Clínicos

Los Blastómeros binucleados pueden originar fetos sanos: A propósito de un caso

The binucleated blastomeres can be originate healthy fetus: case report

Pons I, Rodríguez L, Grande C, Linares C, Gallego E, Mayoral M, Fernández-Shaw S.
URH-García del Real, Instituto de Ginecología EGR. Aravaca, Madrid,

Resumen

Este caso clínico describe un embarazo gemelar conseguido tras la transferencia de dos embriones en estadio de 2 células sin blastómeros mononucleados. Una mujer de 35 años se sometió a un protocolo de estimulación largo para Fiv. Se obtuvieron siete ovocitos, seis de ellos maduros y dos se fecundaron tras Fiv. Cuarenta y ocho horas post inseminación se encontraron dos embriones, ambos en estadio de dos células con ambos blastómeros binucleados, y se transfirieron.

Cuatro semanas después de la punción folicular se confirmó un embarazo gemelar por ecografía transvaginal y dos niñas sanas nacieron a las treinta y ocho semanas de gestación.

Palabras clave: Reproducción asistida. Blastómero. Fiv. Multinucleación. Embarazo.

Summary

This case report describes a successful twin pregnancy after transferring two 2- cell embryos without mononucleated blastomeres. A 35-year-old woman, underwent long protocol IVF stimulation. Seven oocytes were obtained, six were mature and two fertilized. Forty eight hours post insemination the two embryos were at the 2-cell stage with both blastomeres binucleated, and were transferred.

A viable twin pregnancy was confirmed by transvaginal ultrasound four weeks after egg recovery and two healthy babies were born at thirty-eight weeks gestation.

Key words: Assisted reproduction. Blastomeres. IVF. Multinucleation

Correspondencia: Dr. I. Pons
URH-García del Real
Instituto de Ginecología EGR
C/ Ana Teresa 30
28023 Aravaca, Madrid.
E-mail: ipons@urh.es

INTRODUCCIÓN

Existen diversos mecanismos por los que puede aparecer la multinucleación (1-3). La multinucleación en un blastómero puede aparecer a causa de una cariocinesis en ausencia de citocinesis. También puede aparecer por la fragmentación del núcleo o por una migración defectuosa en la anafase mitótica (3-5).

Respecto a la causa de la multinucleación, diversos autores apuntan como posibles razones cambios en la temperatura o condiciones subóptimas de cultivo lo que afectaría a la función del citoesqueleto, incluso antes de la fecundación (3-6).

Varios estudios informan que los embriones multinucleados son frecuentes en FIV (74-79,4% de los ciclos, 14,5-33,6% de los embriones, 44-87% de las pacientes) (2, 7, 8, 9), más habitual en día 2 que en día 3, con una predisposición en determinadas pacientes (9) y más frecuente en mujeres mayores (10).

La multinucleación aparece en mayor proporción en ciclos con más ovocitos recuperados (más de ocho), altas dosis de gonadotropinas utilizadas (> 2400 UI) (8, 9), elevados niveles de estradiol, muchos folículos el día de la administración de la hCG, elevadas tasas de fecundación y más embriones transferidos por paciente (8).

Los embriones multinucleados frecuentemente portan anomalías cromosómicas (66,7-86%) (2, 11, 12) o son diagnosticados mosaicos (7, 11, 13) y tienen un menor potencial de implantación que los embriones con blastómeros mononucleados (2, 5, 9, 11). Por ello, generalmente son excluidos de las transferencias (7, 10, 11, 14).

Otros artículos sugieren que quizás es más importante el número de núcleos de los blastómeros que la fragmentación y/o otras características morfológicas (10).

Cuando se han publicado embarazos con embriones multinucleados, no todas las células estaban multinucleadas, lo que ha llevado a sugerir que en el estadio de 2 células sólo un blastómero normal es necesario para un correcto desarrollo del embrión (7, 9, 14). Otros autores no especifican si todos los blastómeros eran multinucleados (10).

En este caso clínico, se describe el nacimiento de dos niñas sanas procedentes de dos embriones que en estadio de 2 células presentaban ambas 2 núcleos.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años diagnosticada de ovario multiquístico que entre 1998 y 2002 se sometió en nuestro centro a tres ciclos de FIV.

En los primeros dos ciclos se utilizaron protocolos largos de estimulación. La supresión hipofisaria se consiguió con acetato de leuporelina (Procrin, Abbott, Madrid, Spain) (no existencia de folículos mayores de 10mm y valores de estradiol en sangre menores de 50 pg/ml)

En este momento se inició la estimulación ovárica con 220 UI de FSH-HP (Neofertinorm, Serono, Madrid, Spain) en el primer ciclo, y 150 UI FSH-HP en el segundo. La respuesta ovárica se monitorizó mediante ecografías seriadas y medición de los niveles séricos de estradiol. La ovulación se provocó con 10000 UI de gonadotropina coriónica humana (HCG) 35 horas antes de la punción folicular.

En el primer ciclo de FIV, se obtuvieron 17 ovocitos maduros (MII). 7 de 9 se fecundaron mediante microinyección y 4 de 8 mediante FIV convencional.

La observación de la fecundación (2 pronúcleos) se realizó 19 horas post inseminación con un microscopio Olympus IX 70 habilitado con una óptica Hoffman.

Se transfirieron tres embriones en día 2, uno en estadio de 4 células y dos en estadio de 2 células, ninguno de los tres presentaban fragmentación. La visualización de la multinucleación no era una técnica utilizada en esa época, por lo que no tenemos datos al respecto. Tres embriones se criopreservaron en día 3. No se obtuvo embarazo ni en el ciclo en fresco ni en la criotransferencia.

En el 2º ciclo de FIV se obtuvieron 26 ovocitos, 16 de ellos eran maduros y 9 se fecundaron tras ser inseminados con FIV convencional. Se transfirieron tres embriones en día 2 con la misma morfología que en el ciclo previo. Los 6 restantes no se congelaron (el estado de multinucleación tampoco se valoraba en ese momento). No se consiguió embarazo.

Para el tercer ciclo también se utilizó un protocolo largo de estimulación. La supresión hipofisaria se consiguió con acetato de nafarelina nasal (Synarel®, Seid, Madrid, Spain) 200 (1/12 horas) y la estimulación se realizó con FSH recombinante (Puregon®, Organon, Madrid, Spain) 50IU/día durante nueve días. La ovulación se provocó con 10000 UI de gonadotropina coriónica humana (HCG) 35 antes de la punción folicular. Tras ésta, se recuperaron 7 ovocitos, de los cuales 6 fueron maduros y 2 se fecundaron tras FIV convencional. Cuarenta y cuatro horas post inseminación los dos embriones presentaban la misma morfología: se encontraban en estadio de 2 células, ambas simétricas y con dos núcleos de tamaño y forma normal por cada blastómero. Ninguno de los embriones presentaba signos de fragmentación y el aspecto del citoplasma y de la zona pelúcida era correcto.

Ambos embriones fueron transferidos ya que no existían otros de mejor calidad. Por consiguiente, sólo se transfirieron embriones con todas sus células binucleadas.

La confirmación ecográfica del embarazo se produjo 4 semanas después de la transferencia embrionaria observándose dos sacos gestacionales con dos latidos cardiacos fetales. Dos niñas sanas nacieron a las 38 semanas de gestación por cesárea.

DISCUSIÓN

Balakier et al (1997), han informado de dos embarazos a término tras transferir dos embriones multinucleados en estadio de 2 células, pero en ambos casos, un blastómero estaba mononucleado, lo que les hace sugerir, que en estadio de 2 células, sólo un blastómero es necesario para el correcto desarrollo del embrión.

Van Royen et al. (2003) observaron una implantación de 23 transferencias con embriones multinucleados y el embrión que implantó, presentaba 4 células en día 2 (sólo una multinucleada) y 8 células en día 3.

Pelinck et al. (1998) informan de un embarazo de ocho transferencias con todos los embriones multinucleados que resultó en el nacimiento de un niño sano. En este caso, se transfirieron 2 embriones, ambos en estadio de 2 células con un blastómero mononucleado y el otro con dos núcleos.

En la literatura, los embriones multinucleados que han dado lugar a embarazo presentaban, por lo menos, una célula mononucleada (o no está especificado) (Balakier et al, 1997; Van Royen et al, 2003; Pelinck et al, 1998; Moriwaki et al, 2004; Jackson et al, 1998).

Por ello, creemos interesante informar de este embarazo a término de mellizos provenientes de una transferencia de dos embriones en estadio de 2 células sin ningún blastómero mononucleado.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Tesarik J, Kopecny V, Plachot M, Mandelbaum J.:** Ultrastructural and autoradiographic observations on multinucleated blastomeres of human cleaving embryos obtained by in-vitro fertilization. *Hum Rep* 1987; 2,127-136.
2. **Munné S and Cohen J.:** Unsuitability of multinucleated human blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum. Rep* 1993; 8, 1120-1125.
3. **Winston NJ, Johnson MH, Braude PR.:** Assessment of the cellular DNA content of whole mounted mouse an human oocytes and of blastomeres containing single or multiple nuclei. *Zygote* 1993 Feb; 1 (1): 17-25.
4. **Hardy K, Winston RM, Handyside AH.:** Binucleated blastomeres in preimplantation human embryos in vitro: failure of cytokinesis during early cleavage. *J Reprod Fertil.* 1993 Jul; 98 (2): 549-58.
5. **Pickering GD, Taylor A, Johnson MH, Braude PR.:** An analysis of multinucleated blastomere formation in human embryos. *Hum Rep* 1995, 10, 1912-1922.
6. **RR Angell, AT Sumner, JD West, SS Thatcher, AF Glasier, DT Baird.:** Post-fertilization polyploidy in human preimplantation embryos fertilized in-vitro. *Hum. Reprod* 1987 Nov; 2: 721 - 727
7. **Balakier H, Cadesky K.:** The frequency and developmental capability of human embryos containing multinucleated blastomeres. *Hum Rep* 1997, 12, 800-804.
8. **Jackson KV, Ginsburg ES, Horstein MD, Rein MS and Clarke RN.:** Multinucleation in normally fertilized embryos is associated with an accelerated ovulation induction response and lower implantation and pregnancy rates in in vitro fertilisation-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1998; 70, 60-66.
9. **Van Royen E, Mangelschots K, Vercruyssen M, De Neubourg D, Valkenburg M, Ryckaert G, Gerris J.:** Multinucleation in cleavage stage embryos. *Hum. Rep* 2003; 18, 1062-1069.
10. **Moriwaki T, Suganuma N, Hayakawa M, Hibi H, Katsumata Y, Oguchi H, Furuhashi M.:** Embryo evaluation by analysing blastomere nuclei. *Hum. Rep* 2004; 19, 152-156.
11. **Kligman I, Benadiva C, Alikani M, Munné S.:** The presence of multinucleated blastomeres in human embryos is correlated with chromosomes abnormalities. *Hum Rep* 1996; 11, 1492-1498.
12. **Hardarson T, Hanson C, Sjogren A, Lundin K.:** Human embryos with unevenly sized blastomeres have a lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation. *Hum Rep* 2001; 16 313-318.
13. **Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP.:** Chromosomal abnormalities in embryos. *Moll. Cell. Endocrinol.* 22; 183 Suppl 1: S 29-34. 2001
14. **Pelinck MJ, De Vos M, Dekens M, Van Der Elst J, De Sutter P, Dhont M.:** Embryos cultured in vitro with multinucleated blastomeres have poor implantation potential in human in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Rep* 1998; 13, 960-963.