

Nacimiento exitoso de un bebé no afecto después de un tratamiento de fertilización in-vitro con estudio preimplantacional para enfermedades monogénicas en una pareja con la enfermedad de darier-white (mutación del gen atp2a2). Reporte de caso clínico

Successful birth of an unaffected baby after in-vitro fertilization treatment with preimplantation screening for monogenic diseases in a couple with Darier-White disease (ATP2A2 gene mutation). Clinical case report

Andrea del Pilar Santamaría Solórzano¹, Vanessa Marilyn Medina², Cecilia Augusta Córdova Del Alcázar³, Ana Milena Lenis Ramírez⁴, Marcelo Adrián Flores Vázquez⁵, Germania de los Ángeles Moreta Duque⁶

Resumen

Introducción: La enfermedad de Darier White es una genodermatosis poco frecuente caracterizada por un desorden de la queratinización. Se hereda de forma autosómica dominante con el gen defectuoso localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q23-24), con una penetrancia muy alta superior al 95%¹⁻⁵ y nuevas mutaciones. **Presentación de caso clínico:** Pareja que busca un embarazo, en la cual el hombre es portador de la enfermedad de Darier-White, por lo que se someten a un proceso de fertilización in vitro con estudio preimplantacional para enfermedades monogénicas. **Diagnóstico, intervenciones y resultados:** Previo la realización del estudio de informatividad, la pareja se sometió a dos ciclos de fertilización in vitro, obteniendo 8 blastocitos, los mismos que fueron biopsiados para realizar la prueba genética preimplantacional para enfermedades monogénicas, llegando a obtener 2 embriones no portadores de alteraciones cromosómicas ni de la mutación para Darier – White. El tratamiento resultó en el nacimiento de un bebé no afecto para la enfermedad de Darier White. **Conclusiones:** La prueba Genética Preimplantacional para enfermedades monogénicas es una herramienta genética importante en medicina reproductiva, permite la identificación de embriones que no portan el gen alterado que causa una enfermedad genética hereditaria.

Palabra clave: Fertilización in vitro, diagnóstico preimplantacional, prueba genética, Enfermedad de Darier

Abstract

Introduction: Darier-White disease is a rare genodermatosis characterized by a keratinization disorder. It is inherited in an autosomal dominant manner with the defective gene located on the long arm of chromosome 12 (12q23-24), with a very high penetrance of over 95%¹⁻⁵ and new mutations. **Clinical case presentation:**

1. Especialista en Ginecología y Obstetricia; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0000-0003-2785-5212>
2. Médico Cirujano; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0001-2384-8843>
3. Licenciada en Ciencias Biológicas; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0007-7742-971X>
4. Bióloga Genética; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0008-0602-4296>
5. Especialista en Ginecología y Obstetricia; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0007-8783-1825>
6. Genetista; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0000-0003-1106-2285>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 19-02-2025

Aceptado: 15-04-2025

Publicado: 24-12-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/4/2025/75-80

*Correspondencia autor: dra.andreasantamaria@gmail.com

A couple seeking to conceive, in which the man is a carrier of Darier-White disease, undergoes in vitro fertilization with preimplantation testing for monogenic diseases. **Diagnosis, interventions, and results:** Prior to the informativeness study, the couple underwent two cycles of in vitro fertilization, obtaining eight blastocysts, which were biopsied to perform preimplantation genetic testing for monogenic diseases, resulting in two embryos that did not carry chromosomal alterations or the mutation for Darier-White disease. The treatment resulted in the birth of a baby not affected by Darier-White disease. **Conclusions:** Preimplantation genetic testing for monogenic diseases is an important genetic tool in reproductive medicine, allowing the identification of embryos that do not carry the altered gene that causes a hereditary genetic disease.

Keywords: Fertilization in Vitro, Preimplantation Diagnosis, Genetic Testing, Darier Disease

Introducción

El síndrome de Darier-White, también conocido como disqueratosis folicular, es una condición médica infrecuente y genética¹ (1 caso por 30.000 a 100.000) descrita por primera vez en 1889² que produce una queratinización anómala que afecta los tejidos ectodérmicos (piel, uñas, mucosas). Clínicamente se caracteriza por anomalías en la piel, queratosis folicular, queratosis seborreica, cicatrices¹.

Puede estar asociada con infecciones cutáneas graves que requieren hospitalización, así como con enfermedades comórbidas neurológicas y psiquiátricas. Una mayor sospecha clínica podría conducir posiblemente a una menor demora en el diagnóstico de esta enfermedad y a una mayor calidad de vida para estos pacientes³.

Su causa son mutaciones en los genes ATP2A2 y VPS11, con un patrón autosómico dominante⁴, que codifica una ATPasa de calcio en el retículo sarcoendoplasmático (SERCA2). Los defectos en la proteína SERCA2 conducen a un deterioro de la homeostasis del calcio celular, que a su vez, desencadena vías de muerte celular⁵.

La Prueba Genética Preimplantacional para enfermedades Monogénicas (PGT-M) es una opción para parejas que tienen un historial familiar de Darier-White y desean reducir el riesgo de transmitir esta condición a su descendencia.

El diagnóstico genético preimplantacional se realizó con éxito por primera vez en 1989 como una alternativa al diagnóstico prena-

tal para parejas con riesgo de transmitir una anomalía genética o cromosómica a sus hijos⁶. Es un procedimiento que implica la extirpación de uno o más núcleos de ovocitos (un cuerpo polar) o embriones (blastómeros o células de trofotodermo) para detectar problemas en la secuencia del genoma o los cromosomas del embrión antes de la implantación. Ofrece la oportunidad de tener hijos no afectados, además de evitar la necesidad de interrumpir un embarazo⁷.

Presentación del caso

Pacientes acuden por deseo gestacional referidos por genetista.

Mujer de 31 años, con antecedentes de cólicos menstruales severos y aborto diferido en el año 2019.

Varón de 26 años, con antecedentes de piel seca y descamativa desde los 7 años de edad, comedones, verrugas y áreas seborreicas en diferentes sitios de la piel especialmente en zonas de flexión de las extremidades. No constan antecedentes de dicha sintomatología en la familia, padres no consanguíneos, tiene 5 hermanos, pareja no consanguínea.

Se realiza, en el varón, la secuenciación de exoma a la muestra de ADN (técnica NSG-WES) y se reporta una variante, en heterocigosis, relacionada con los síntomas descritos, NM_170665.4 (ATP2A2): c.542C >G p. (Thr181Arg).

Mutaciones conocidas de este gen ocasionan la enfermedad de Darier-White o

queratosis folicular. es una enfermedad autosómica dominante por tanto el riesgo de recurrencia para su descendencia es del 50% por embarazo.

Esquema de tiempo o calendario

1. Análisis genético del miembro de la pareja que padece la enfermedad, para identificar la mutación específica.
2. Estudio de informatividad.
3. Dos ciclos de fertilización in vitro (FIV)
4. Biopsia embrionaria para extraer células y analizar el ADN.
5. Estudio genético preimplantacional para aneuploidías y enfermedades monogénicas
6. Transferencia embrionaria de embrión no portador de la enfermedad monogénica ni de alteraciones cromosómicas.

Evaluación diagnóstica

Se realiza un estudio de informatividad que engloba el análisis de muestras de ADN tanto de la pareja reproductora como de familiares directos. Dicho análisis consiste en la amplificación y secuenciación de las regiones próximas al gen implicado, con el objetivo de identificar tanto la variante responsable del PGT (estudio directo), como del análisis de polimorfismos (estudio indirecto) asociados al gen en todos los miembros participantes. De esta manera, se podrá identificar con certeza los embriones portadores de la variante tras Fecundación in vitro.

Se amplificaron secuencias cercanas a la mutación en todos los miembros participantes del estudio, a través de un panel de sondas exclusivo, desarrollado expresamente para el gen *ATP2A2*, con la plataforma AmpliSeq. Se seleccionaron polimorfismos (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) SNPs cercanos, potencialmente informativos a este gen. La secuenciación se realizó con la plataforma Ion S50 (Life Technologies), que luego se analizó por bioinformática de desarrollo propio (Bioarray SL).

De acuerdo con los informes genéticos remitidos, el paciente masculino, es

portador de la mutación NM_170665.4 (*ATP2A2*):c.542C>G p. (Thr181Arg), relacionada con la aparición de la enfermedad de Darier-White o queratosis folicular. En este caso en concreto, la mutación ha sido estudiada de manera directa mediante secuenciación Sanger, detectándose únicamente en el paciente, pero en ninguno de sus familiares, lo que indica el origen de novo de la mutación en el paciente portador. Por tanto, el análisis de los polimorfismos (estudio indirecto) no ha podido llevarse a cabo y fue completado una vez recibido los embriones de la pareja. Para ello se necesitó el mayor número de embriones posibles (incluso aquellos que detuvieron su desarrollo), con el fin de maximizar las posibilidades de obtener resultados concluyentes en el PGT-M.

Intervención terapéutica

Según el resultado del estudio de informatividad que reportó la necesidad de obtener el mayor número posible de embriones, se decide en conjunto con los pacientes realizar dos ciclos de fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI) y estudio genético preimplantacional a los embriones combinando: Test Genético Preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M) y Test Genético Preimplantacional para Aneuploidías (PGT-A). Con la finalidad de alcanzar una gestación evolutiva sana.

Se inició el primer ciclo de hiperestimulación ovárica controlada de los ovarios mediante un protocolo corto antagonista (frenado con Cetorelix (cetrotide) 0,25mg/subcutáneo), se estimula desde el segundo día de la menstruación con Urofollitropina (Fostimon) 150 UI/día/subcutáneo + HMG (Merional) 75-150 UI/día/subcutáneo. Luego de 10 días de estimulación con 7 folículos mayores de 15mm se pauta Gonadotropina Coriónica Humana (Ovidrel) 250 mcg/subcutáneo como inductor de la ovulación, llegando a obtener 6 ovocitos maduros

(metafases II) tras la punción folicular, de los cuales fecundaron 05 y 05 alcanzan el estadio de Blastocisto en día 5 de evolución (2AB, 2AB, 3BAha, 3AA, 3AB), mismos que fueron vitrificados para posteriormente ser desvitrificados y biopsiados con los embriones del segundo ciclo.

El segundo ciclo, se llevó a cabo con un protocolo corto antagonista (frenado con Cetorelix (Cetrotide) 0,25mg/subcutáneo). Se inició la hiperestimulación ovárica controlada en el segundo día de la menstruación con Folitropina Alfa (Gonal-F) 100 UI/día/subcutáneo + Menotropina (Merional) 150 UI/día/subcutáneo. Luego de 12 días de estimulación con 4 folículos mayores de 15mm se pautó Gonadotropina Coriónica Humana (Ovidrel) 250 mcg/subcutáneo como inductor de la ovulación, llegando a obtener 03 ovocitos maduros (metafases II) tras la punción folicular, de los cuales fe-

cundaron 03 y 03 alcanzaron el estadio de Blastocisto en día 5 de evolución (3BAha, 3Baha, 3Bbha) para ser biopsiados en conjunto con los embriones del primer ciclo.

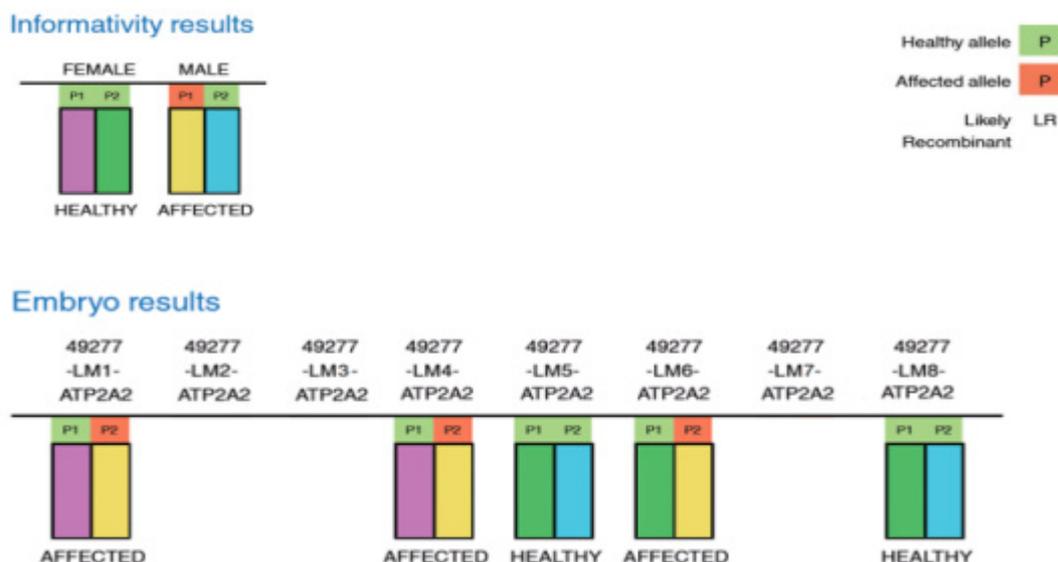
En total se biopsiaron 8 blastocistos (5 del primer ciclo desvitrificados y 3 del segundo ciclo) para la realización de PGT-M y PGT-A.

Resultados y seguimiento

El resultado del análisis genético de las biopsias realizadas a los 8 embriones es de 3 embriones afectados (con la alteración del gen ATP2A2, no transferibles).

2 embriones no afectados (sin la alteración del gen ATP2A2 para la enfermedad de Darier-White) y de ellos solo 1 euploide (sin alteraciones cromosómicas, transferible) de sexo masculino (ANEXO 1).

Anexo 1. Resultado gráfico pgt-m: Se representa la herencia de cada uno de los cromosomas en la línea familiar de los pacientes. En naranja se representa el cromosoma supuestamente portador de la alteración, y en verde el sano.



Además, se reportaron 3 embriones con fallo de amplificación, dos de los cuales se sometieron a una re-biopsia embrionaria para un nuevo análisis genético, el tercer embrión no se rebiopsió por mala calidad

embrionaria, resultado en otro embrión no afecto y euploide (genéticamente sano, cromosómicamente normal y transferible) de sexo masculino. (ANEXO 2).

Anexo 2. Resultado de estudio PGT-A Y PGT-M de los embriones. Primera biopsia

| ID Embrión | PGT-M (Anexo 1) | PGT-A (Anexo 2) | | | Transferible (*) |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------|------------------------|------------------|
| | Interpretación del estado embrionario | Alteraciones Detectadas | Cr. Sexuales | Interpretación Clínica | |
| #1 | Afecto | Monosomía cromosomas 9 y 16 | Normales, Masculino | Alterado | No |
| #2 | - | Fallo de amplificación | - | - | - |
| #3 | - | Fallo de amplificación | - | - | - |
| #4 | Afecto | Sin alteraciones | Normales, Masculino | Normal | No |
| #5 | No afecto | Sin alteraciones | Normales, Masculino | Normal | Si |
| #6 | Afecto | Monosomía cromosoma 2 | Normales, Masculino | Alterado | No |
| #7 | - | Fallo de amplificación | - | - | - |
| #8 | No afecto | Monosomía cromosoma 14 | Normales, Masculino | Alterado | No |

* La columna "Transferible" es una sugerencia, sin valor diagnóstico, generada a partir del resultado obtenido.

| ID Embrión | PGT-M (Anexo 1) | PGT-A (Anexo 2) | | | Transferible (*) |
|------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|------------------|
| | Interpretación del estado embrionario | Alteraciones Detectadas | Cr. Sexuales | Interpretación Clínica | |
| #2 | No afecto | Sin alteraciones | Normales, Masculino | Normal | Si |
| #3 | Afecto | Sin alteraciones | Normales, Masculino | Normal | No |

* La columna "Transferible" es una sugerencia, sin valor diagnóstico, generada a partir del resultado obtenido.

Finalmente, se prepara la transferencia embrionaria en ciclo sustituido. Se transfiere un embrión normal no afecto para Darier-White, de D5 de desarrollo de buena calidad, con prueba de embarazo positiva 12 días más tarde, que resultó en el nacimiento exitoso por cesárea, de un bebé sano a las 38 semanas de gestación.

Discusión

Este estudio informa del parto exitoso de un niño sano después de PGT-M para la variante del gen APT2A2, lo que contribuye a la literatura limitada sobre resultados exitosos para los casos con enfermedades monogénicas como la de Darier-White.

Dicho tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad permitió la posibilidad de seleccionar un embrión no afecto y cromosómicamente normal para transferir, que dio como resultado una gestación evolutiva y el nacimiento exitoso de un bebe sano.

La utilización de PGT-M en combinación con tratamientos de Fertilización Asistida puede generar resultados favorables en el manejo de los desafíos reproductivos asociados a enfermedades monogénicas, ofreciendo información sobre posibles intervenciones y análisis genéticos preimplantacionales y un parto de un bebe sano en casa.

El análisis de PGT-M, presenta beneficios evidentes:

1. Detección precisa de la mutación genética responsable de la enfermedad.
2. Reducción significativa del riesgo de transmitir la enfermedad (hasta un 99%).
3. Evita la necesidad de un aborto selectivo en caso de que se detecte la enfermedad durante el embarazo.
4. Mayor tranquilidad para las parejas que tienen un historial familiar de Darier-White.

Las técnicas de análisis genético preimplantatorio, como parte de un tratamiento de Fertilización Asistida, no solamente pueden ni deben ser empleadas como protocolos para resolver casos de infertilidad, sino que pueden ser empleadas para tratar a parejas fértiles con problemas para poder concebir niños sanos.

Financiación

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo la investigación reportada en el presente manuscrito.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la redacción y edición del artículo. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Conflictos de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

Bibliografía

1. **Rua Guillermo MD, Valdivielso Ramos M. Enfermedad de Darier-White.** Semergen [Internet]. 2007 [citado el 19 de febrero de 2025];33(8):435–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-enfermedad-darier-white-13111500>
2. **Knani L, Oueslati M, Ghachem M, Mkhinini H, Frini S, Aounallah A, et al.** Atteinte palpébrale au cours de la maladie de Darier-White. J Fr Ophtalmol [Internet]. 2023;46(7):e210–1. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551223002176>
3. **Haught JM, Ashley JV.** A 34-year-old man with Darier-White disease: a case report and review of the literature. W V Med J. 2005;101(5):214–6.

4. **Bale SJ, Toro JR.** Genetic basis of Darier-White disease: bad pumps cause bumps. J Cutan Med Surg [Internet]. 2000;4(2):103–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/120347540000400212>
5. **Ambur A, Zaidi A, Dunn C, Nathoo R.** Impaired calcium signalling and neuropsychiatric disorders in Darier disease: An exploratory review. Exp Dermatol [Internet]. 2022;31(9):1302–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14642>
6. **Harper JC.** Preimplantation genetic screening. J MedScreen [Internet]. 2017;25(1):1–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0969141317691797>
7. **Chen C-K, Yu H-T, Soong Y-K, Lee C-L.** New perspectives on preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening. Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]. 2014;53(2):146–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2014.04.004>

Cómo citar: Santamaría Solórzano AP, Medina VM, Córdoba Del Alcázar CA, Lenis Ramírez AM, Flores Vázquez MA, Moreta Duque GA. Nacimiento exitoso de un bebé no afecto después de un tratamiento de fertilización in-vitro con estudio preimplantacional para enfermedades monogénicas en una pareja con la enfermedad de darier-white (mutación del gen atp2a2). Reporte de caso clínico. MetroCiencia [Internet]. 24 de diciembre de 2025; 33(4):75-80. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/4/2025/75-80>