



Nacido vivo sano después de la transferencia de un blastocisto con tamizaje genético preimplantacional en mosaico. Reporte de un caso

Healthy live birth after blastocyst transfer with mosaic preimplantation genetic screening. Report a case.

Paloma del Carmen Neri Vidaurri¹, Juan Pablo Manzo Magaña², Martin Alan Cuevas Cervantes², Ranferi Gaona Arreola¹

Resumen

ANTECEDENTES: La evidencia actual acerca de que los embriones pueden resultar con una composición mixta de líneas celulares aneuploides y euploides (embriones en mosaico) en diferentes proporciones ha llevado a algunos grupos a considerarlos aptos para transferir ante la ausencia de embriones euploides.

CASO CLÍNICO: Paciente de 37 años, con baja reserva ovárica y diagnóstico genético preimplantacional para selección de sexo masculino. Se obtuvieron dos ovocitos MII, inseminados con la técnica de fertilización in vitro. En día 3 de desarrollo se vitrificó un embrión en 10 células sin fragmentos; posteriormente se devitrificó y llevó a un día de cultivo 5 cuando se obtuvo un blastocisto expandido al que se le tomó una biopsia de células de trofoectodermo. Enseguida volvió a vitrificarse en espera del resultado para estudio de aneuploidías con la técnica de secuenciación de nueva generación. El desenlace fue: cariotipo 44,XY,-2,-15. El embrión se transfirió en un ciclo posterior, después del asesoramiento genético y consentimiento informado de la pareja. A las siguientes 39 semanas nació un varón fenotípicamente normal, con cariotipo 46, XY.

CONCLUSIÓN: Hay incertidumbre e inseguridad al transferir embriones mosaico porque pueden dar lugar a pérdida del embarazo, restricción del crecimiento uterino, nacimientos con disomía uniparental o diversas cromosopatías. Ante casos en donde solo existe esta opción debería considerarse porque hay una probabilidad de nacimiento de un niño sano, no sin antes disponer del asesoramiento de un médico con experiencia en las estimaciones de riesgo acorde con los cromosomas implicados y el grado de mosaicismo.

PALABRAS CLAVE: Tamizaje genético preimplantacional de aneuploidias (PGT-A); secuenciación de nueva generación; mosaicismo, asesoramiento genético.

Abstract

BACKGROUND: Current evidence that sometimes embryos result with a mixed composition of aneuploid and euploid cell lines (mosaic embryos) in different proportions has led some groups to consider them for transfer in the absence of euploid embryos.

CLINICAL CASE: 37-year-old female patient with low ovarian reserve and preimplantation genetic diagnosis for male sex selection. Two MII oocytes were obtained, inseminated with the in vitro fertilisation technique. On day 3 of development an embryo was vitrified in 10 cells without fragments; it was subsequently devitrified and taken to culture day 5 when an expanded blastocyst was obtained from which a biopsy of trophoctoderm cells was taken. It was then re-vitrified and analysed for aneuploidy using the next generation sequencing technique. The result was: a 44,XY,-

¹ Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

² Hospital Mónica Pretellini, Toluca, Estado de México.

Recibido: 23 septiembre 2022

Aceptado: 21 agosto 2023

Correspondencia

Paloma del Carmen Neri Vidaurri
palnevi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Neri-Vidaurri PC, Manzo-Magaña JP, Cuevas Cervantes MA, Gaona-Arreola R. Nacido vivo sano después de la transferencia de un blastocisto en con tamizaje genético preimplantacional en mosaico. Reporte de un caso. Reproducción (México) 2023; 14: 28 de septiembre: 1-8.

2,-15. The embryo was transferred in a subsequent cycle, after genetic counselling and informed consent of the couple. At 39 weeks a phenotypically normal male was born, with karyotype 46, XY.

CONCLUSION: There is uncertainty and insecurity when transferring mosaic embryos because they can lead to pregnancy loss, uterine growth restriction, births with uniparental disomy or various chromosomal disorders. In cases where only this option is available, it should be considered because there is a probability of a healthy child being born, but not before seeking the advice of a physician with experience in risk estimations according to the chromosomes involved and the degree of mosaicism.

KEYWORDS: Preimplantation genetic screening for aneuploidies (PGT-A); Next generation sequencing.

ANTECEDENTES

El test genético preimplantacional para aneuploidias (PGT-A, por sus siglas en inglés) es un estudio genético que se practica al embrión durante un procedimiento de fecundación *in vitro* antes de su implantación. Su objetivo principal es reducir el riesgo de concebir un embrión con alguna alteración cromosómica. La transferencia de un embrión sano dará origen a un recién nacido sano, con menor riesgo de aborto y de tiempo para conseguir el embarazo. En sus inicios, la técnica tenía como principales indicaciones: evitar enfermedades vinculadas al sexo y transferir solo embriones del sexo indicado para evitar el nacimiento de un hijo afectado. Ante ello, la aplicación de la técnica se fue extendiendo cada vez más a pacientes con edad materna avanzada, aborto recurrente, falla en la implantación, infertilidad masculina o bien ante el antecedente de alguna gestación con cromosomopatía.¹

Gracias al desarrollo de tecnologías moleculares, aunado a las técnicas de reproducción asistida,

el estudio cromosómico del embrión ha sido cada vez más específico y completo. En los inicios del tamizaje genético preimplantacional para aneuploidias (antes llamado PGD) se recurría a la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), que es rápida y muy eficaz para estudiar la cantidad y la estructura general de los cromosomas, pero con la limitación de que solo se estudiaban algunos de ellos: 15, 16, 22 X y Y. Sin embargo, con el paso del tiempo, esta técnica fue motivo de grandes controversias, debido a la posibilidad de presentación de ciertos errores técnicos, atribuibles tanto a deficiencias en la fijación, como a una inadecuada interpretación en la superposición de señales de hibridación, con lo que se podían diagnosticar falsos positivos y, viceversa.

En años recientes, las técnicas moleculares, como la hibridación genómica comparada (CGH) y la secuenciación de nueva generación (NGS), se han aplicado para investigar la ploidia completa (46 cromosomas) del embrión en procedimientos de fertilización *in vitro*.



Sin embargo, los resultados con estas técnicas moleculares tan sensibles, han puesto en discusión la aplicación del tamizaje genético preimplantacional para aneuploidias, por lo que no queda muy claro porqué debiera ser una técnica rutinaria para todas las pacientes y, sobre todo, por la existencia de embriones con mosaico celular.²

El mosaicismo embrionario consiste en que el embrión posee una mezcla de células cromosómicamente normales y anormales (para uno o varios cromosomas), estas últimas originadas por falta de disyunción, retardo en la anafase, sin disyunción mitótica y división celular prematura antes de la duplicación del ADN.³

Greco y colaboradores fueron los primeros en reportar nacidos vivos sanos después de la transferencia de blastocistos aneuploides en mosaico identificados por medio de hibridación genómica comparada.⁴ En un estudio de fertilización *in vitro*, después del asesoramiento genético, efectuado en 18 pacientes sin embriones euploides que recibieron un embrión en mosaico se reportaron 8 embarazos de los que 6 resultaron en recién nacido sano, a término.

El argumento de Greco y su grupo para transferir este tipo de embriones fue que el mosaicismo cromosómico es relativamente común en los embriones humanos. Los bajos porcentajes de mosaicismo reportados en muestras prenatales y la menor incidencia de mosaicismo con el aumento de las semanas de gestación sugieren que hay un mecanismo por el que se corrige la aneuploidia en mosaico o por el que las células aneuploides son “superadas” por las células euploides.⁴

Poco después de esa publicación, al menos 13 artículos, hasta el 2021, informaron el nacimiento de niños sanos después de la transferencia de embriones en mosaico identificados por las metodologías NGS o CGH en casos en los que

no había embriones euploides para transferir, incluso después de 2 o 3 ciclos de *in vitro*.⁵⁻¹⁷

Enseguida se describe un caso de nacido vivo después de la transferencia de un embrión con mosaicismo, con la correspondiente revisión de la bibliografía referente al mosaicismo cromosómico y los desenlaces clínicos de la fertilización *in vitro*.

Caso clínico

Paciente de 37 años, con estudio básico de pareja infértil, sin problemas aparentes, posoperada de oclusión tubaria bilateral. El varón, de 40 años, con diagnóstico de factor masculino normal. La pareja fue referida al Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana (CEERH).

Antecedentes de interés de la paciente: dos cesáreas electivas (2009 y 2011) y posoperada de salpingoclasia bilateral en su última cesárea, también de manera electiva. En 2017 se le practicó una laparotomía exploradora, con recanalización tubaria. En el 2019 tuvo otra laparotomía exploradora, con salpingectomía bilateral, por embarazo ectópico derecho. Desconoció padecer alguna enfermedad crónico-degenerativa, alergias, tabaquismo y alcoholismo.

Antecedentes ginecoobstétricos: menarquia a los 12 años, ritmo regular (28 x 4), dismenorrea leve, cantidad normal, tres embarazos: dos cesáreas y un aborto.

El último Papanicolaou, en el año previo, se reportó negativo para malignidad.

La pareja acudió a consulta en enero del 2020, por infertilidad secundaria de un año, no solo para lograr un nuevo embarazo, sino que éste fuera de sexo masculino, en virtud de que los previos fueron mujeres. Ante esta situación se le propuso el procedimiento de fertilización *in vitro* con tamizaje genético preimplantacional para aneuploidias (PGT-A).

En los estudios básicos de la pareja, previos al tratamiento, se identificó una baja reserva ovárica advertida en las concentraciones basales de la hormona folículo estimulante (FSH) en 15 mUI/mL y hormona antimülleriana de 0.5 ng/mL y factor masculino normal.

En la cita del segundo día del ciclo se le propuso un esquema de mínima estimulación: 150 UI de gonadotropina menopausica humana (HMG®) cada tercer día, con 50 mg de citrato de clomifeno cada 24 horas, por vía oral. En el segundo monitoreo, en día 5 del ciclo, se advirtieron 3 folículos de 6, 7 y 8 mm. En la siguiente cita, a los días séptimo y noveno del ciclo, se encontró sin variaciones. Se le practicaron las correspondientes determinaciones séricas de FSH, LH, estradiol y progesterona.

A la toma de decisión del caso, después de exponer a la pareja las probabilidades del éxito del tratamiento, considerando la baja respuesta a la inducción de ovulación y el tamizaje genético preimplantacional para aneuploidias, se decidió practicarle un disparo en día 12 del ciclo, con el desarrollo de dos folículos mayores de 18 mm y concentraciones séricas de estradiol de 582 pg/mL, con 250 mcg de HGC se procedió a la punción folicular a las 36 horas.

Con la punción folicular en abril del 2020 se obtuvieron dos ovocitos maduros a los que se practicó la técnica de fertilización *in vitro* convencional con 60,000 espermatozoides móviles por mililitro, previamente capacitados que se dejaron en medio Global total (LifeGlobal®). A las 18 horas postinseminación se desnudaron y observaron pronúcleos en los dos ovocitos, que siguieron su proceso en un medio de cultivo nuevo durante 48 horas más. Al tercer día de desarrollo se observó un embrión, en 10 células, sin fragmentos y un embrión bloqueado, en 3 células.

En la fecha señalada, la República Mexicana se encontraba en emergencia sanitaria, originada

por la pandemia del virus SARS-CoV-2, que detuvo muchos procesos, incluido el envío de muestras (en este caso para el análisis de PGT-A). Por eso se tomó la decisión de vitrificar, con la metodología convencional (Cryotech®), el embrión en día 3 de desarrollo y, posteriormente, desvitrificarlo (Cryotech®), extender su cultivo a blastocisto y tomar la biopsia para corroborar la reactivación de su metabolismo y su viabilidad, pues solo se tenía un embrión. En el mes de junio, luego de advertir que la tendencia no cambiaba, pero que fue necesario continuar con las actividades, se programó la desvitrificación y la biopsia embrionaria. Una vez desvitrificado el embrión, por técnicas convencionales, se realizó la eclosión asistida en día 5. Se obtuvo un blastocisto eclosionado al que se le tomó una biopsia de trofoectodermo con láser Likos®-Hamilton Thorne, de la que se tomaron entre 5 y 7 células. Se corroboró su viabilidad y se volvió a vitrificar.

El resultado del análisis genético por secuenciación de nueva generación reveló un cariotipo 44,XY,-2,-15 (**Cuadro 1**). Ese resultado se entregó a la pareja, se discutió y tomó la decisión, conjunta con el comité de ética del CEERH y el médico genetista, con base a lo que se tenía y las numerosas publicaciones de nacimientos sanos con la transferencia de embriones mosaico.

Luego de haber firmado el consentimiento informado correspondiente, se llevó a cabo la preparación endometrial para la transferencia de embrión único. La paciente se citó al segundo día del ciclo y se practicó un ultrasonido endo-

Cuadro 1. Resultado del análisis de tamizaje preimplantacional por secuenciación de nueva generación

Fecha de recepción: 18/06/2020 Cantidad de muestras: 1				
ID	Grado	Estadio	Cariotipo	Resultado
AB1	1	Blastocisto	44, XY,-2,-15	Anormal



vaginal basal. Se inició con una tableta de 2 mg de valerato de estradiol® cada 8 horas y se citó para el día 10 del ciclo.

El día 10 del ciclo el endometrio se encontró trilaminar, de 9 mm y concentraciones séricas de estradiol de 630 pg/mL. Posteriormente se inició la suplementación lútea, con progesterona micronizada en perlas de 800 mg al día, por vía vaginal.

En el día 6, posterior al inicio de la progesterona, se llevó a cabo la desvitrificación del embrión y 2 horas después de la descongelación se efectuó la transferencia embrionaria de embrión mosaico en día 5 de desarrollo, en estadio de blastocisto eclosionado. **Figura 1**

A los 14 días postransferencia se hizo la determinación sérica de la fracción β -hCG, que fue de 779.4 mUI/mL. Dos semanas después del resultado se practicó otro ultrasonido vaginal, que identificó un saco gestacional, con vitalidad.

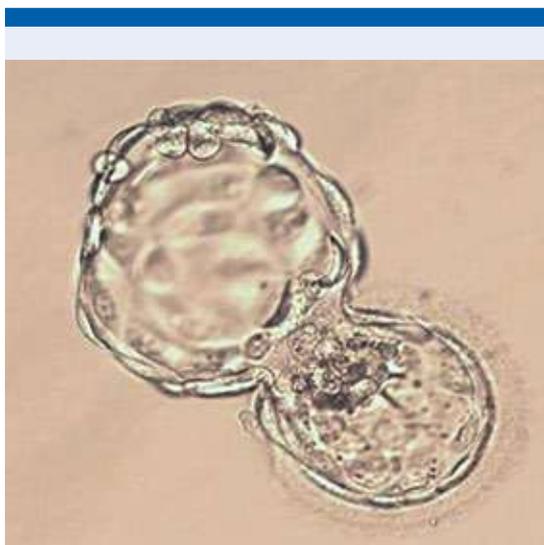


Figura 1. Transferencia embrionaria de un blastocisto eclosionado.

El control prenatal se inició con ultrasonidos estructurales del primero, segundo y tercer trimestres en conjunto con tamizaje prenatal (cuádruple marcador sérico) para la búsqueda de cromosomopatías. No hubo hallazgos de anomalía ni de riesgos, por eso no se sugirió la amniocentesis.

A las 34 semanas de embarazo tuvo una infección leve por SARS CoV-2, con recuperación satisfactoria.

En el transcurso del tercer trimestre solo se identificó un feto grande para la edad gestacional. El embarazo finalizó a las 39 semanas, por trabajo de parto y cesárea iterativa con la obtención de un recién nacido sano, varón, de 4200 g, talla de 53 cm, Apgar 8-9 y Capurro de 40 semanas y cariotipo: 46,XY normal. En la actualidad, el menor tiene un año de edad y su desarrollo, desde el punto de vista psiconeurológico, ha sido por completo normal y dentro de la percentila correspondiente.

DISCUSIÓN

Lo aquí publicado describe un caso de un nacido vivo, sano, luego de la transferencia de blastocisto 44,XY,-4,-15 identificado mediante secuenciación de nueva generación. Cuando un tratamiento de reproducción falla, una de las causas más probable es la aneuploidia embrionaria, un tipo importante de anomalía cromosómica en la que las células del embrión contienen una cantidad anormal de cromosomas. El tamizaje genético preimplantacional para aneuploidias se ha utilizado para mejorar las tasas de implantación y nacidos vivos en pacientes de fertilización *in vitro*, sobre todo en las de edad avanzada¹⁸ y con fracaso repetido de implantación¹⁹ porque tienen una alta prevalencia de embriones aneuploides.

Los mecanismos del mosaicismo embrionario incluyen: la no disyunción cromosómica y mi-

tótica, el retraso de anafase y la división celular prematura antes de la duplicación del ADN.²⁰ La incidencia de mosaicismo embrionario es mayor en embriones de ocho células (15-90%) que en blastocistos (30-40%).²¹ Greco y colaboradores fueron quienes primero reportaron nacidos vivos sanos después de la transferencia de blastocistos aneuploides en mosaico, identificados por medio de hibridación genómica comparada⁴ en donde 18 pacientes en tratamiento mediante fertilización *in vitro* con tamizaje genético preimplantacional para aneuploidias no tuvieron embriones euploides para su transferencia; por eso recibieron un embrión en mosaico propio, después del asesoramiento y consentimiento informado. De ese grupo se reportaron ocho embarazos, de los que seis resultaron en el nacimiento de recién nacido sano, a término.

Este grupo, tres años más tarde, publicó otro estudio en el que compararon los desenlaces clínicos de los embriones euploides con los de los embriones en mosaico, con porcentajes bajos (menos de 50%) y altos (más de 50%) de aneuploidia.¹⁴

El embrión único transferido a la paciente del caso fue un embrión de alto mosaicismo. Y si bien el estudio es el reporte de un caso, lo conseguido respalda los hallazgos de Greco y su grupo⁴ referentes a que la transferencia de blastocistos de alto mosaicismo puede resultar en un recién nacido sano, a término.

La discusión actual de cuándo y en qué casos se consideraría transferir embriones mosaico, se basa en las pacientes de fertilización *in vitro* que, después de uno o varios ciclos, no cuentan con embriones euploides disponibles para la transferencia, recomendaciones publicadas por el boletín de la Sociedad Internacional de Diagnóstico Genético Pre implantación (PGDIS) de 2016.²²

En la paciente del caso solo se tenía un único embrión mosaico, del sexo deseado por la paciente.

De acuerdo con las directrices del PGDIS, este embrión en mosaico pertenecía a una categoría de transferencia favorable. La paciente dio a luz un recién nacido vivo, masculino y sano.

Siempre se tuvo el conocimiento de que una mayor cantidad de ovocitos y embriones aneuploides se asocia con una edad materna avanzada.³ En contraste, Nakhuda y coautores sugirieron que la incidencia de mosaicismo por embrión no aumenta con el avance de la edad de la madre.²³

Los mecanismos potenciales de autocorrección de embriones en mosaico incluyen: el crecimiento superior de las células euploides o la asignación favorable de las células normales a la masa celular interna, la ganancia o pérdida de cromosomas postcigóticos, la no disyunción mitótica y el rescate trisómico.²⁴⁻²⁸ Sin embargo, estos mecanismos requieren mayor investigación.

Capalbo llevó a cabo un ensayo multicéntrico, doble ciego y sin selección que incluyó a 1190 pacientes en protocolo de fertilización *in vitro* con tamizaje genético preimplantacional para aneuploidias y secuenciación de nueva generación de embriones en etapa de blastocisto. Después de la transferencia embrionaria, las pacientes se dividieron en tres grupos con: transferencia de embriones euploides uniformes (menos de 20% células aneuploides), transferencia de embriones con bajo grado (20 a 30% de células aneuploides) y transferencia de embriones con grado moderado (30 a 50% de células aneuploides). El objetivo principal fue determinar la tasa de nacidos vivos por transferencia y el cariotipo del recién nacido.²⁹

Sus hallazgos no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos y los cariotipos neonatales también fueron similares y no se detectaron casos de mosaicismo o disomias uniparentales en los recién nacidos después de una



supuesta transferencia de embriones en mosaico de grado bajo o moderado. Capalbo concluyó con una declaración que para muchas parejas hubiera cambiado por completo su desenlace reproductivo: “si los embriones con biopsias de mosaico de grado bajo o moderado se hubieran clasificado como cromosómicamente anormales y, por lo tanto, se hubieran descartado para uso clínico, la tasa de recién nacido vivo por ciclo habría disminuido 36%, sin ningún beneficio clínico.²⁹

Hace poco, Treff emprendió una revisión de interpretaciones y conceptos erróneos de los datos que rodean al análisis genético y la predicción del mosaicismo en el embrión preimplantacional. Concluyó que todos los desenlaces clínicos después de la transferencia de embriones designados como “mosaico” deben reevaluarse críticamente, con la idea de que muchos de esos embriones se clasificaron erróneamente como mosaico cuando en realidad son uniformemente euploides o uniformemente aneuploides.³⁰

CONCLUSIÓN

El caso aquí reportado confirma que los embriones con mosaicismo pueden dar lugar a recién nacidos euploides sanos y que pueden obtenerse resultados reproducibles en la práctica clínica utilizando las tecnologías actualmente disponibles. Esto es el último recurso ante la ausencia de embriones euploides y con absoluto conocimiento, estudio del caso y asesoramiento genético por un médico con experiencia en las estimaciones de riesgo, acorde con los cromosomas implicados y el grado de mosaicismo.

REFERENCIAS

- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril* 2018; 109: 436. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.002
- Yung-Liang Liu, Tzu-Ning Yu, Ching-Hui Chen, Peng-Hui Wang, Chi-Huang Chen, Chii-Ruey Tzeng. Healthy live births after mosaic blastocyst transfers with the use of next-generation sequencing. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2019; 58 (6): 872-76. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.07.032>
- Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM and Griffin DK. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 571e81. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu016>
- Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *N Engl J Med* 2015; 373: 2089-90. doi:10.1056/NEJMc1500421
- Zhang L, Wei D, Zhu Y, Gao Y, Yan J, Chen ZJ. Rates of live birth after mosaic embryo transfer compared with euploid embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36 (1): 165-72. doi:10.1007/s10815-018-1322-2
- Victor AR, Tyndall JC, Brake AJ, Lepkowsky LT, Murphy AE, et al. One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies. *Fertil Steril* 2019; 111 (2): 280-293. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.019
- Patrizio P, Shoham G, Shoham Z, Leong M, Barad DH, Gleicher N. Worldwide live births following the transfer of chromosomally “Abnormal” embryos after PGT/A: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36 (8): 1599-607. doi:10.1007/s10815-019-01510-0
- Liu YL, Yu TN, Chen CH, Wang PH, Chen CH, Tzeng CR. Healthy live births after mosaic blastocyst transfers with the use of next-generation sequencing. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58 (6): 872-76. doi:10.1016/j.tjog.2019.07.032
- Zhang YX, Chen JJ, Nabu S, Yeung QSY, Li Y, et al. The Pregnancy Outcome of Mosaic Embryo Transfer: A Prospective Multicenter Study and Meta-Analysis. *Genes (Basel)* 2020; 11 (9): 973. doi:10.3390/genes11090973
- Lee CI, Cheng EH, Lee MS, Lin PY, Chen YC, et al. Healthy live births from transfer of low-mosaicism embryos after preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37 (9): 2305-313. doi:10.1007/s10815-020-01876-6
- Lin PY, Lee CI, Cheng EH, Huang CC, Lee TH, et al. Clinical Outcomes of Single Mosaic Embryo Transfer: High-Level or Low-Level Mosaic Embryo, Does it Matter? *J Clin Med* 2020; 9 (6): 1695. doi:10.3390/jcm9061695
- Munné S, Spinella F, Grifo J, Zhang J, Beltran MP, Fragouli E, Fiorentino F. Clinical outcomes after the transfer of blastocysts characterized as mosaic by high resolution Next Generation Sequencing- further insights. *Eur J Med Genet* 2020; 63 (2): 103741. doi:10.1016/j.ejmg.2019.103741
- Capalbo A, Poli M, Rienzi L, Girardi L, Patassini C, et al. Mosaic human preimplantation embryos and their developmental potential in a prospective, non-selection clinical trial. *Am J Hum Genet* 2021; 108 (12): 2238-2247. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.11.002

14. Viotti M, Victor AR, Barnes FL, Zouves CG, Besser AG, et al. Using outcome data from one thousand mosaic embryo transfers to formulate an embryo ranking system for clinical use. *Fertil Steril* 2021; 115 (5): 1212-1224. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.041.
15. Chen K, Darcy D, Boyd A. Pregnancy from mosaic embryo transfer: genetic counseling considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021; 33 (2): 100-105. doi:10.1097/GCO.0000000000000687
16. Abhari S, Kawwass JF. Pregnancy and Neonatal Outcomes after Transfer of Mosaic Embryos: A Review. *J Clin Med*. 2021; 10 (7): 1369. doi:10.3390/jcm10071369
17. Spinella F, Fiorentino F, Biricik A, Bono S, Ruberti A, Cotroneo E, et al. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. *Fertil Steril* 2018; 109: 77. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.025>
18. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillon G, Guillen A, Vidal C, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2017; 107: 1122. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.011>
19. Greco E, Bono S, Ruberti A, Lobascio AM, Greco P, Biricik A, et al. Comparative genomic hybridization selection of blastocysts for repeated implantation failure treatment: a pilot study. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 457913. <https://doi.org/10.1155/2014/457913>
20. Munne S, Weier HU, Grifo J, Cohen J. Chromosome mosaicism in human embryos. *Biol Reprod* 1994 ;51: 373-9. <https://doi.org/10.1095/biolreprod51.3.373>
21. PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage: preimplantation Genetic Diagnosis International Society, 2016. http://www.pgdis.org/docs/newsletter_071816.html
22. Franiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014; 101: 656-663. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004>
23. Nakhuda G, Jing C, Butler R, Guimond C, Hitkari J, Taylor E, et al. Frequencies of chromosome-specific mosaicisms in trophoctoderm biopsies detected by next-generation sequencing. *Fertil Steril* 2018; 109: 857-65. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.011>
24. Wells D and Delhanty JD. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1055-62. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.11.1055>
25. Barbash-Hazan S, Frumkin T, Malcov M, Yaron Y, Cohen T, Azem F, et al. Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential. *Fertil Steril* 2009; 92: 890-6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1761>
26. Bazrgar M, Gourabi H, Valojerdi MR, Yazdi PE, Baharvand H. Self-correction of chromosomal abnormalities in human preimplantation embryos and embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 2449-56. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0053>
27. Fragouli E, Munne S, Wells D. The cytogenetic constitution of human blastocysts: insights from comprehensive chromosome screening strategies. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 15-33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy036>
28. <https://www.focusonreproduction.eu/article/News-in-Reproduction-Mosaicism>
29. Capalbo A, Poli M, Rienzi L, Girardi L, Cimadomo D, Benini F, et al. A prospective double-blinded non-selection trial of reproductive outcomes and chromosomal normalcy of newborns derived from putative low/moderate-degree mosaic IVF embryos medRxiv 2021.02.07.21251201; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.07.21251201>
30. Treff NR, Marin D. The “mosaic” embryo: misconceptions and misinterpretations in preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertil Steril* 2021; 116 (5): 1205-1211. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.06.027