

The Biologist (Lima), 2026, vol. 24 (2), XX-XX.

DOI: <https://doi.org/10.62430/rb20262422232>

Este artículo es publicado por la revista The Biologist (Lima), de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática de la Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>], que permite el uso, la distribución y la reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada como su fuente original.



RESEARCH NOTE/ NOTA CIENTÍFICA

MOSAIC MONOSOMY X ASSOCIATED WITH MULTIPLE MYELOMA: CASE REPORT

MOSAICO DE MONOSOMÍA DEL X ASOCIADO AL MIELOMA MÚLTIPLE: REPORTE DE CASO

Enny Morales-Rodríguez¹, Arlay Castelv-López¹, Yrving Ernesto-Figueredo²,
Estela Morales-Peralta¹ & Luis A. Méndez-Rosado^{1*}

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba. Email: enny@infomed.sld.cu / arlay@cngen.sld.cu / fornaris@infomed.sld.cu / albermenhaban@gmail.com

²Clínica Internacional Cira García. La Habana, Cuba. yrving@infomed.sld.cu

Titulillo: Mosaic monosomy X associated with multiple myeloma

*Corresponding author: albermen@infomed.sld.cu

Morales-Rodríguez *et al.*

Enny Morales-Rodríguez:  <https://orcid.org/0000-0001-9261-1084>.

Arlay Castelv-López:  <https://orcid.org/0000-0002-4145-432X>

Yrving Ernesto-Figueredo:  <https://orcid.org/0009-0002-3622-384X>

Estela Morales-Peralta:  <https://orcid.org/0000-0002-2663-4138>

Luis Alberto Méndez-Rosado:  <https://orcid.org/0000-0002-4401-0054>

ABSTRACT

Multiple myeloma is a hematological neoplasm characterized by the clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow, accompanied by the production of monoclonal immunoglobulins and systemic manifestations. Its diagnosis and management are based on clinical criteria, which are complemented by molecular and cytogenetic studies that enable a more precise prognostic stratification. Despite therapeutic advancements, it remains an incurable disease due to its marked clinical and biological heterogeneity, which dictates variable treatment responses. This paper presents the case of a female patient diagnosed with multiple myeloma in whom a mosaic chromosomal aberration was identified, comprising two cell lines: one with monosomy X (45, X) and another normal diploid line (46, XX), derived from tumor culture. This finding involving the sex chromosomes in a patient with multiple myeloma represents a rare event of clinical-genetic interest and highlights the importance of conventional cytogenetic analysis in the comprehensive evaluation of the disease, particularly for detecting chromosomal alterations that may be associated with increased genomic instability and clonal heterogeneity.

Keywords: Aneuploidy – Mosaicism – Multiple Myeloma – X Chromosome

RESUMEN

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, acompañada por la producción de inmunoglobulinas monoclonales y manifestaciones sistémicas. Su diagnóstico y manejo se basan en criterios clínicos, los cuales se complementan con estudios moleculares y citogenéticos que permiten una estratificación pronóstica más precisa. A pesar de los avances terapéuticos, sigue siendo una enfermedad incurable, debido a su marcada heterogeneidad clínica y biológica, que condiciona respuestas variables al tratamiento. En este trabajo se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de mieloma múltiple en la cual se identificó una aberración cromosómica en mosaico compuesta por dos líneas celulares: una con monosomía del cromosoma X (45, X) y otra diploide normal (46, XX) a partir del cultivo del tumor. Este hallazgo que involucra los

cromosomas sexuales en una paciente con mieloma múltiple representa un evento infrecuente y de interés clínico-genético, y resalta la importancia del estudio citogenético convencional en la evaluación integral de la enfermedad, especialmente para detectar alteraciones cromosómicas que podrían estar asociadas a una mayor inestabilidad genómica y heterogeneidad clonal.

Palabras clave: Aneuploidía – Cromosoma X – Mieloma múltiple – Mosaico

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, asociada a la producción de inmunoglobulinas monoclonales y a manifestaciones sistémicas como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas. (Mizuguchi *et al.*, 2023). Su diagnóstico y manejo se basan en criterios clínicos, químicos sanguíneos e imagenológicos, complementados por estudios moleculares y citogenéticos que permiten una estratificación pronóstica más precisa. El MM sigue siendo una enfermedad incurable, con una heterogeneidad clínica y biológica que condiciona respuestas variables al tratamiento y supervivencia global (Palumbo *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2020).

El MM es una enfermedad genéticamente compleja con alteraciones cromosómicas primarias recurrentes observadas en hasta el 90% de los pacientes en el momento del diagnóstico. A medida que progresa la enfermedad, hay una mayor acumulación de defectos genómicos secundarios en subclones que proporcionan una ventaja de aptitud que conduce a la progresión del tumor (Mizuguchi *et al.*, 2023).

En los últimos años, se ha reconocido que esta variabilidad se explica, en parte, por la complejidad genómica subyacente, donde las alteraciones cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, desempeñan un papel fundamental en la patogénesis, evolución clínica y respuesta al tratamiento del MM (Mizuguchi *et al.*, 2023).

Las anomalías citogenéticas en el MM se clasifican en dos grupos principales: alteraciones estructurales como translocaciones t(4;14)(p16;q32),

t(11;14)(q13;q32), t(14;16)(q32;q23), deleciones del(17)(p13.1) y alteraciones numéricas (hiperdiploidía o hipodiploidía) (Thakral *et al.*, 2025).

Sin embargo, otras anomalías, como las alteraciones de los cromosomas sexuales, son menos frecuentes y su relevancia clínica aún no está completamente definida (Mizuguchi *et al.*, 2023).

Ambos tipos de anomalía pueden influir en el curso de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento y, debido a su importancia, se incluyen en varios esquemas de clasificación del mieloma (Clarke *et al.*, 2024).

La relevancia clínica de aberraciones numéricas específicas fuera del contexto clásico de hiperdiploidía sigue siendo un tema en estudio, particularmente en casos con patrones cromosómicos atípicos o combinaciones poco frecuentes. (Clarke *et al.*, 2024).

La relación entre el cromosoma X y el MM es un área de investigación emergente, aunque no tan ampliamente explorada como otras alteraciones genómicas en esta enfermedad. Estudios reportan la monosomía del X en pacientes con MM, asociada a un peor pronóstico en ciertos subgrupos (Loh *et al.*, 2018).

Una hipótesis de los autores es que el hallazgo de un mosaicismo cromosómico puede reflejar una inestabilidad genómica subyacente, lo cual podría estar relacionado con una mayor heterogeneidad clonal y una evolución más agresiva de la enfermedad. En este marco, el propósito del artículo es describir la presencia de aneuploidía en mosaico que involucra al cromosoma X, detectada en el tejido tumoral de una paciente con diagnóstico de mieloma múltiple.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recopiló de forma retrospectiva/prospectiva la información clínica de una paciente de 64 años con diagnóstico de esclerosis múltiple (Arun *et al.*, 2026). Se registraron detalladamente las manifestaciones clínicas. Los resultados colectados fueron: los estudios de imágenes radiológicas (radiografía de la columna vertebral), resonancia magnética craneal/medular y resultados de exámenes del laboratorio clínico de la paciente.

Para profundizar en el diagnóstico y caracterización del mieloma múltiple, se realizó una aspiración de médula ósea (MO). Se llevó a cabo un cultivo celular de la muestra extraída utilizando medio RPMI suplementado con un 20% de suero fetal bovino.

Se recolectaron 5 mL de sangre periférica heparinizada de la paciente para comparar con el resultado citogenético obtenido en médula ósea.

El análisis citogenético se realizó siguiendo los procedimientos normalizados establecidos en el laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. Para el bandeo cromosómico se utilizó la técnica de tripsina-Giemsa (GTG). Las anomalías identificadas en los cariotipos se describieron según las directrices del ISCN (2020).

Aspectos éticos

En el proceso de toma del consentimiento informado, se dio a conocer la información general en relación con la investigación, cómo se garantizaría la confidencialidad de los datos y con quién contactar en caso de dudas. Los resultados fueron avalados por el Comité de Ética de la investigación y el Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica para su publicación (Resolución # 28/2025). Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés. Se realiza el reporte del caso con previo consentimiento informado del paciente; el mismo quedó evidenciado en la historia clínica genética.

RESULTADOS

Se presenta el caso de una paciente femenina de 64 años, con dos hijos vivos, piel blanca, procedente de un entorno urbano, con antecedentes familiares de carcinoma en la cuerda vocal izquierda. Fue remitida por su médico de familia al servicio de Medicina Interna del Hospital Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), Cuba, debido a astenia intensa, anorexia, dolores óseos generalizados (principalmente en extremidades y parrillas costales) y pérdida de peso progresiva durante los últimos seis meses.

Hallazgos Iniciales

- **Estudios de imagen:** Radiografía de survey ósea y tomografía computarizada de columna dorso-lumbar revelaron múltiples lesiones osteolíticas en esternón, costillas, vértebras, pelvis y cráneo.
- **Exploración física:** Auscultación cardíaca normal; roncos difusos en auscultación pulmonar. No se detectó hepatoesplenomegalia ni focalidad neurológica.
- **Química Sanguínea:** Hemoglobina de 13,9 g/dl (hemograma normal), VSG elevada (111/118 mm/h). Bioquímica sanguínea dentro de rangos normales, incluyendo urea (48 mg/dl), creatinina (0,9 mg/dl) y calcio (10 mg/dl).

Estudios Específicos

- **Marcadores tumorales y hormonales:** T4, TSH, PTH, vitamina B12 y ácido fólico normales. Marcadores tumorales (CEA, PSA, alfa-fetoproteína) de igual forma resultaron negativos.
- **Proteínas séricas:** Proteínas totales ligeramente elevadas (9 g/dl). Proteinuria de 24 h significativa (2.550 mg).
- **Inmunoglobulinas:** IgA marcadamente elevada (5.070 mg/dl; rango normal: 90-395), con descenso de IgG (366 mg/dl; rango normal: 840-1.600) e IgM (29 mg/dl; rango normal: 48-220).
- **Proteinuria de Bence-Jones:** positiva, identificándose inmunoglobulinas tipo IgA junto con cadenas ligeras kappa.
- **Inmunofijación en suero:** Confirmó la presencia de IgA tipo kappa.

Diagnóstico Confirmatorio

- **Radiografía de tórax:** Aumento bilateral de los hilos pulmonares.
- **Ecografía abdominal:** Sin hallazgos patológicos.
- **Serie ósea radiológica:** Múltiples imágenes líticas en cráneo, huesos largos, costillas y clavículas.

- **Biopsia de médula ósea:** Evidenció infiltración plasmocítica en sábana, con células plasmocitoides bien diferenciadas productoras de IgA kappa, compatible con mieloma múltiple.

Aspectos Citogenéticos

El estudio de médula realizado en 29 metafases reveló la presencia de una aberración cromosómica numérica en mosaico que involucra al cromosoma X. El cariotipo obtenido fue: 45,X [9] / 46,XX [20]. Se realizó un estudio cromosómico en sangre periférica de la paciente (30 metafases) y no se observó la aberración cromosómica identificada en médula ósea, correspondiendo el cariotipo a 46,XX.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, acompañada de la producción de inmunoglobulinas monoclonales y manifestaciones sistémicas, como las observadas en esta paciente. En este contexto, la citogenética juega un papel crucial en la evaluación pronóstica y en la planificación terapéutica, ya que permite identificar anomalías cromosómicas asociadas con la evolución clínica y la respuesta al tratamiento (Thakral *et al.*, 2025).

En el caso analizado, el estudio citogenético reveló un desbalance cromosómico correspondiente a una aneuploidía en mosaico, con la presencia de dos líneas celulares: una línea con monosomía del cromosoma X (45,X), observada en 9 metafases, y una línea diploide normal (46,XX), presente en 20 metafases. Este hallazgo es infrecuente en el MM y refuerza la importancia del análisis citogenético convencional como herramienta complementaria en la estratificación pronóstica de estos pacientes.

La detección de mosaicismo cromosómico subraya la complejidad genética del MM y sugiere una mayor heterogeneidad clonal, lo cual podría estar vinculado con un comportamiento clínico más agresivo. Si bien alteraciones citogenéticas como la hiperdiploidía, deleciones del cromosoma 13 o translocaciones en el locus IGH son frecuentes en el MM, las anomalías de los cromosomas sexuales

suelen estar más relacionadas con trastornos del desarrollo o con la hematopoyesis clonal adquirida (Mouhieddine *et al.*, 2023).

La coexistencia de mosaicismo de monosomía del cromosoma X y MM nos plantea interrogantes sobre su relevancia biológica, clínica y patogénica. Una posible explicación radica en que la pérdida o ganancia de cromosomas puede ser consecuencia de errores en la segregación cromosómica durante fases altamente proliferativas, como la ontogenia de las células plasmáticas en el centro germinal (Sticca *et al.*, 2017). Este fenómeno podría resultar de un solo evento mitótico catastrófico o de múltiples eventos aberrantes acumulativos.

Genes ubicados en el cromosoma X, como XIST (implicado en la inactivación del cromosoma X) o aquellos que escapan a dicha inactivación —como KDM6A (UTX)—, están involucrados en la regulación epigenética y la supresión tumoral. La haploinsuficiencia o desregulación de estos genes podría alterar la homeostasis celular, promoviendo la expansión clonal de células plasmáticas malignas. Además, algunos genes ligados al X relacionados con la inmunidad, como TLR7 y FOXP3, podrían influir en el microambiente medular, favoreciendo la progresión del MM (Sticca *et al.*, 2017).

Es importante considerar que el estudio corresponde a una mujer de 64 años. El mosaicismo del cromosoma X aumenta con la edad y podría reflejar un fenómeno adquirido vinculado al envejecimiento hematopoyético. No obstante, su asociación con el MM plantea la hipótesis de que pueda actuar como factor de riesgo en mujeres, grupo con menor incidencia de MM comparado con los hombres. Estudios previos sugieren que la inactivación sesgada del cromosoma X o la haploinsuficiencia de genes supresores podrían modular la susceptibilidad a neoplasias, un área poco explorada específicamente en el MM (Balcarkova *et al.*, 2019; Pedrazzini *et al.*, 2022).

Los avances recientes en citogenética y genómica han permitido reconocer que hasta el 90% de los tumores presentan aneuploidías, entendidas como duplicaciones o deleciones de cromosomas completos o brazos cromosómicos. Este tipo de alteración suele aparecer tempranamente en la carcinogénesis y se asocia a un peor pronóstico. Como señalan Sdeor *et al.* (2024), las aneuploidías pueden no solo seleccionarse durante la evolución tumoral, sino también

funcionar como motores del cáncer, ofreciendo oportunidades terapéuticas innovadoras.

Estudios recientes, como los publicados por Shih *et al.* (2023), indican que las alteraciones en el número cromosómico contribuyen al crecimiento tumoral, pero también representan potenciales puntos débiles que podrían explotarse terapéuticamente. Esto refuerza la necesidad de integrar técnicas moleculares avanzadas, como FISH o secuenciación de próxima generación, junto con estudios citogenéticos convencionales para lograr una caracterización integral del perfil genómico del paciente (Solís, 2022).

El MM se caracteriza por una gran variabilidad genómica, incluyendo anomalías numéricas como monosomías de los cromosomas 13 y 17, así como alteraciones estructurales implicadas en diferentes estadios de la enfermedad. Muchas de estas alteraciones son marcadores pronósticos relevantes, influyendo directamente en las decisiones terapéuticas. Por ello, el uso de estudios cromosómicos tiene un valor diagnóstico y pronóstico creciente, abriendo nuevas vías de investigación y posibilidades de personalización terapéutica (Mouhieddine *et al.*, 2023).

A consideración de los autores, el análisis del mosaicismo cromosómico en este caso proporciona una ventana única hacia los procesos genéticos y biológicos que podrían estar involucrados en las primeras etapas de la enfermedad.

Aunque no puede descartarse que el hallazgo sea un epifenómeno derivado de la inestabilidad genómica propia del MM, su identificación podría tener implicaciones en el diagnóstico temprano y en la comprensión de mecanismos patogénicos aún poco conocidos.

Aunque la patología convencional sigue siendo fundamental en el diagnóstico del MM, los estudios citogenéticos aportan información valiosa para la estratificación de riesgo y el diseño de estrategias terapéuticas más efectivas (Clarke *et al.*, 2024). Este caso destaca la necesidad de continuar investigando la relación entre inestabilidad genómica, mosaicismo cromosómico y oncogénesis, particularmente en subgrupos poco estudiados como el femenino.

A pesar de no ser posible establecer una relación causal directa entre el mosaicismo observado y la patogénesis del MM presente, el hallazgo sugiere la necesidad de considerar posibles mecanismos epigenéticos y moleculares vinculados a genes del cromosoma X, algunos de los cuales están involucrados en la regulación del ciclo celular, la inmunidad y la supresión tumoral (Solís, 2022).

La complejidad genética del mieloma múltiple enfatiza la importancia de integrar técnicas citogenéticas convencionales con metodologías moleculares avanzadas para mejorar la caracterización genómica del paciente. Esto, a su vez, permite un mejor entendimiento de los mecanismos patogénicos y una estratificación pronóstica más precisa, clave para personalizar las estrategias terapéuticas (Lakhani *et al.*, 2023).

El hallazgo de una aberración cromosómica en mosaico que involucra los cromosomas sexuales en una paciente con mieloma múltiple representa un evento infrecuente y de interés clínico-genético, lo que resalta la importancia del estudio citogenético convencional en la evaluación integral de la enfermedad, especialmente para detectar alteraciones cromosómicas que podrían estar asociadas a una mayor inestabilidad genómica y heterogeneidad clonal.

AGRADECIMIENTO

Al equipo médico que contribuyó a la obtención de la muestra de la paciente.

Author contributions: CRediT (Contributor Roles Taxonomy)

EMR = Enny Morales-Rodríguez

ACL = Arlay Castelvi-López

YEF = Yrving Ernesto-Figueroa

EM = Estela Morales-Peralta

LAMR = Luis A. Méndez-Rosado

Conceptualization: EMR, YEF

Data curation: ACL, YEF
Formal Analysis: LAMR
Funding acquisition: EMR, YEF, ACL, EM
Investigation: EMR, LAMR
Methodology: EM, LAMR
Project administration: EMR, YEF
Resources: EM
Software: ACL
Supervision: EM
Validation: EM, LAMR
Visualization: LAMR
Writing – original draft: EMR, YEF
Writing – review & editing: LAMR

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arun, T., Petheram, K., Braithwaite, T., Brownlee, W. J., Ford, H. L., Gallagher, P., Hughes, S., Palace, J., Rice, C. M., Trip, S. A., & Evangelou, N. (2026). The 2024 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: implications for clinical practice. *Practical Neurology*, 26, 440–448.
- Balcarkova, J., Flodr, P., Svobodova, N., Pika, T., Krhovska, P., Papajik, T., Urbankova, H., & Minarik, J. (2019). Aberrations of chromosome X in patients with multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 19, e56-e57.
- Clarke, S.E., Fuller, K.A., & Erber, W.N. (2024). Chromosomal defects in multiple myeloma. *Blood Reviews*, 64, 101168.
- Kumar, S. K., Harrison, S. J., Cavo, M., de la Rubia, J., Popat, R., Gasparetto, C., Hungria, V., Salwender, H., Suzuki, K., Kim, I., Punnoose, E. A., Hong, W. J., Freise, K. J., Yang, X., Sood, A., Jalaluddin, M., Ross, J. A., Ward, J. E., Maciag, P. C., & Moreau, P. (2020). Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed

or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 21, 1630–1642.

ISCN (2020). *Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenómica Humana (2020). Reimpresión de 'Cytogenetic and Genome Research 2020, Vol. 160, No. 7-8'*. Karger Medical and Scientific Publishers.

Lakhani, A.A., Thompson, S.L., & Sheltzer, J.M. (2023). Aneuploidy in human cancer: new tools and perspectives. *Trends in Genetics*, 39, 968-980.

Loh, P. R., Genovese, G., Handsaker, R. E., Finucane, H. K., Reshef, Y. A., Palamara, P. F., Birmann, B. M., Talkowski, M. E., Bakhoum, S. F., McCarroll, S. A., & Price, A. L. (2018). Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations. *Nature*, 559, 350–355.

Mizuguchi, M., Okamoto, Y., Yagi, H., Kagawa, K., Sekimoto, E., Shibata, H., Shigekiyo, T., & Ozaki, S. (2023). Clinical relevance of high-risk cytogenetic abnormalities and the second revision of the International Staging System (R2-ISS) in patients with multiple myeloma in clinical practice. *International Journal of Hematology*, 117, 718-728.

Mouhieddine, T. H., Nzerem, C., Redd, R., Dunford, A., Leventhal, M., Sklavenitis-Pistofidis, R., Tahri, S., El-Khoury, H., Steensma, D. P., Ebert, B. L., Soiffer, R. J., Keats, J. J., Mehr, S., Auclair, D., Ghobrial, I. M., Sperling, A. S., Stewart, C., & Getz, G. (2023). Clinical Outcomes and Evolution of Clonal Hematopoiesis in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Cancer Research Communications*, 3, 2560–2571.

Palumbo, A., Chanan-Khan, A., & Weisel, K. (2016). Updates to the National Cancer Institute's PDQ Information from Recently Published Oncology Research. *New England Journal of Medicine*, 375, 754-766.

Pedrazzini, E., Stella, F., & Slavutsky, I. (2022). Inestabilidad genómica en mieloma múltiple. *Revista Hematología*, 26, 1-12.

Sdeor, E., Okada, H., Saad, R., Ben-Yishay, T., & Ben-David, U. (2024). Aneuploidy as a driver of human cancer. *Nature Genetics*, 56, 2014-2026.

Shih, J., Sarmashghi, S., Zhakula-Kostadinova, N., Zhang, S., Georgis, Y., Hoyt, S. H., Cuoco, M. S., Gao, G. F., Spurr, L. F., Berger, A. C., Ha, G., Rendo, V., Shen, H., Meyerson, M., Cherniack, A. D., Taylor, A. M., & Beroukhi, R. (2023). Cancer aneuploidies are shaped primarily by effects on tumour fitness. *Nature*, 619, 793–800.

Solís, M. (2022). Revisión sistemática de la epigenética y sus aplicaciones en salud. *Revista GICOS*, 7, 131-146.

Sticca, T., Caberg, J. H., Wenric, S., Poulet, C., Herens, C., Jamar, M., Josse, C., El Guendi, S., Max, S., Beguin, Y., Gothot, A., Caers, J., & Bours, V. (2017). Genomic studies of multiple myeloma reveal an association between X chromosome alterations and genomic profile complexity. *Genes, chromosomes & cancer*, 56, 18–27.

Thakral, B., Vijayanarayanan, A., Medeiros, L.J., & Lin, P. (2025). Cytogenetic and molecular aberrations at diagnosis and in prognosis of multiple myeloma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 42, 150915.

Received September 25, 2026.

Accepted October 17, 2026.

Published online October 22, 2026.