

49, XXXXY: Un cariotipo poco frecuente, a propósito de un caso.

49, XXXXY: A seldom frequent karyotype concerning a case.

Oswaldo Pérez Estévez,^I Edelsy Consuegra Montes de Oca,^{II} Fernando Reyes Álvarez,^{III} Dulce Cira Rivera Hernández,^{IV} Elena del Monte Sotolongo.^V

Resumen

La prevalencia al nacimiento de alteraciones cromosómicas es de alrededor de 1 % y los pacientes con estas anomalías presentan múltiples dismorfias y malformaciones, que en algunos casos son sugerentes de un síndrome conocido. Debido a la variabilidad del fenotipo y la severidad de sus malformaciones, pueden corresponder a alteraciones tan diversas como las posibilidades de reordenamientos cromosómicos. La polisomía 49, XXXXY se caracteriza por bajo peso al nacer, microcefalia, dismorfia craneofacial, hipogenitalismo marcado, malformaciones viscerales y óseas. Se presenta un paciente masculino de 11 años de edad, mestizo, que presenta las características clínicas antes mencionadas. Se realizó el diagnóstico de esta afección aplicando el método clínico y un estudio de cariotipo.

Palabras clave: Síndrome 49, XXXXY, variante de Klinefelter, gonosomopatía.

Abstract

The prevalence of chromosomal alterations at birth is nearly 1 % and the patients with these anomalies present multiple dysmorphias and malformation that in some cases suggest a well-known syndrome. Due to the variability of the phenotype and the severity of the malformations, they may correspond to alterations as diverse as the possibilities of chromosomal reordering. The polysomy 49, XXXXY is characterized by underweight at birth, microcephaly, cranial-facial dysmorphia, marked hypogenital development, visceral and osseous malformation. An 11 year-old cross-breed male patient, is presented having the characteristics just mentioned. The case diagnosis was carried out by applying the clinical method and a karyotype study.

Keywords: 49, XXXXY syndrome, variant of Klinefelter, gonosomopathy.

^I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Hospital Universitario Ginecobstétrico Provincial. “Ana Betancourt de Mora”. Provincia Camagüey. Cuba. Email: osvaldoestevez@infomed.sld.cu.

^{II} Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Servicio Municipal de Genética Comunitaria. Provincia Camagüey. Cuba.

^{III} Médico General. La Paz. Estado Plurinacional de Bolivia.

^{IV} Licenciada en Psicopedagogía. Hogar de Impedidos Físicos y Mentales “Henry Reeve”. Provincia Camagüey. Cuba.

^V Master en Ciencias en Genética Médica. Licenciada en Biología. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Introducción

Las aneuploidías de cromosomas de forma general se encuentran entre los trastornos genéticos humanos más comunes con una frecuencia de 1/500 nacimientos. El síndrome Klinefelter es la alteración más frecuente de los cromosomas sexuales en el sexo masculino. Es un desorden cromosómico caracterizado por uno o más cromosomas supernumerarios, en adición al cariotipo normal masculino 46,XY.

El síndrome Klinefelter clásico (47,XXY) se reporta en 1:400 nacimientos, la variante más severa del mismo (49,XXXXY) aparece sólo en 1:85 000.¹⁻³ Los pacientes con pentasomía del X se presentan con retraso mental variable y retardo del crecimiento que finaliza en una baja talla, microcefalia, dismorfias craneofaciales, hipogenitalismo marcado (micropene, escroto hipoplásico, criptorquidia), atrofia testicular con escasas células de Leydig, malformaciones viscerales (renales) y óseas (sinostosis radiocubital con dificultad de los movimientos de los codos, deformidades vertebrales).⁴⁻⁹

Cuanto mayor es el desbalance cromosómico más grave y florido será el fenotipo, cabe esperar infertilidad y virilización inadecuada. El aumento de la edad se asocia con una disminución de la función intelectual. Existen trastornos de la conducta con irritabilidad, agitación, hiperactividad, desobediencia y lenguaje inadecuado, así como mal desarrollo del lenguaje, con gran discrepancia entre las habilidades expresión y las de comprensión.¹⁰

Método

Durante el estudio clínico genético de las personas con discapacidad realizado en el Estado Plurinacional de Bolivia entre los años 2009 y 2010, en el departamento Santa Cruz de la Sierra, en el Plan Tres mil, se identificó un paciente con discapacidad intelectual severa y patrón dismórfico sugestivo de un síndrome cromosómico. Aplicando el método clínico se sospechó el diagnóstico de polisomía del cromosoma X.

El diagnóstico cromosómico se realizó por especialistas cubanos en el Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica del Estado Bolivariano de Venezuela, por la técnica de bandeo cromosómico G de rutina. Se analizaron 20 metafases.

En el proceso de consentimiento informado se obtuvo aceptación por parte de los padres para el estudio cromosómico, la toma de fotografías del paciente, así como para la publicación del caso.

Presentación del caso

Adolescente masculino de color de la piel mestiza,

11 años de edad, cuyos padres de 39 y 41 años son sanos y sin antecedentes patológicos familiares de interés. Nacido a término por parto eutócico y con buen peso.

Los signos clínicos hallados en este caso y los descritos para el cariotipo 49,XXXXY aparecen en la tabla 1.

Tabla 1. Signos clínicos descritos para el cariotipo 49,XXXXY y hallados en el paciente de este estudio.

Signos clínicos descritos	Porcentaje (%)	Presentes en el paciente
Funcionalidad		
Retraso mental		+
Trastornos del lenguaje		+
Hipotonía	33	+
Laxitud articular	33	+
Crecimiento		
Estatura baja	53	+
Craneofaciales		
Suturas craneales escleróticas	57	+
Ojos grandes	80	+
Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba	79	+
Epicantero interno	82	-
Estrabismo	59	+
Puente nasal ancho. Punta nasal ancha y respingona	95	+
Prognatismo mandibular	50	+
Anomalías auriculares	70	-
Cuello		
Cuello corto	72	+
Extremidades		
Limitación de la pronación del codo	95	+
Sinostosis radio cubital	42	+
Clinodactilia del meñique	90	-
Genus valgum	50	+
Pie plano	73	+
Otras anomalías óseas		
Esternón grueso e hipo segmentado	75	-
Genitales		
Pene pequeño	80	+
Testículos pequeños	94	+
Escroto hipoplásico	80	+

Fuente: Lyons Jones, Kenneth. Smith. Patrones reconocibles de malformaciones humanas 6ª edición. Madrid: Elsevier; 2007.

Se constataron en el paciente otras anomalías ocasionales como: obesidad, occipucio plano, defectos dentarios y escroto bífido. Los signos clínicos craneofaciales, genitales, y el resultado del estudio cromosómico se muestran en las figuras 1, 2 y 3 respectivamente.

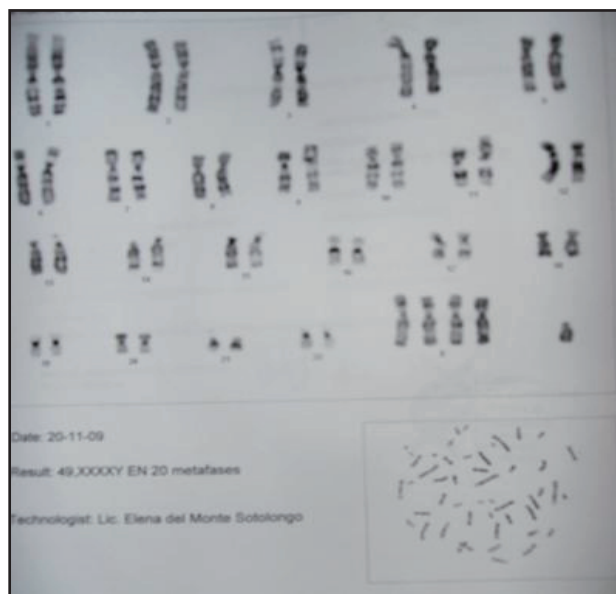
Figura 1. Signos dismórficos faciales característicos del síndrome 49,XXXXY en el paciente presentado. Foto tomada y reproducida con el consentimiento de los padres.



Figura 2. Genitales externos del paciente presentado con cariotipo 49,XXXXY. Foto tomada y reproducida con el consentimiento de los padres.



Figura 3. Resultado del estudio cromosómico en el paciente.



Discusión

Los seres humanos poseen en su constitución normal 46 cromosomas, 22 pares de autosomas y 2 gonosomas o cromosomas sexuales. El cromosoma X humano pertenece al grupo C del cariotipo, por ser submetacéntrico de tamaño mediano. Este contiene aproximadamente 614 Mb de ADN, de los cuales 62 Mb corresponden al brazo corto. Se estima que el número total de genes en este cromosoma se encuentra entre 1 500 y 2 500.⁴⁻⁶

La pentasomía 49,XXXXY es un raro desorden de los cromosomas sexuales que usualmente se presenta con genitales ambiguos, dismorfias faciales, retraso mental y combinación de malformaciones renales, esqueléticas y otras. Esta condición fue sospechada en el paciente, por presentar las características clínicas descritas y confirmada con la realización del estudio cromosómico.

En este artículo se describe un adolescente de 11 años de edad con una polisomía X (49,XXXXY) que muestra retraso en el crecimiento y un grado severo de retraso mental, hipogenitalismo y otras manifestaciones como limitación de la pronación de los codos, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, prognatismo mandibular, obesidad, occipucio plano, cuyo diagnóstico queda confirmado con la observación de tres cromosomas X extras en el cariotipo realizado

a partir de sangre periférica.

Los métodos moleculares han indicado que los cromosomas X en la condición XXXXY proceden de la no-disyunción meiótica materna aunque no existe asociación con la edad avanzada. Se desconoce la causa primordial de la no-disyunción meiótica, se sabe que algunos factores predisponentes en la madre, tales como, probablemente las radiaciones,

tratamientos hormonales, infecciones virales durante el embarazo, procesos de auto inmunidad en relación con la elevación de los anticuerpos antitiroideos, el retraso en la fecundación después de la ovulación y una constitución genética especial, podrían también condicionar el proceso de no disyunción.^{10,11}

Referencias bibliográficas

1. Hoffman TL, Vossough A, Ficicioglu C, Visootsak J. Brain magnetic resonance imaging findings in 49,XXXXY syndrome. *Pediatr Neurol*. 2008 Jun;38(6):450-3.
2. Lenroot RK, Lee NR, Giedd JN. Effects of sex chromosome aneuploidies on brain development: evidence from neuroimaging studies. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(4):318-27.
3. Gropman AL, Rogol A, Fennoy I, Sadeghin T, Sinn S, Jameson R, Mitchell F, Clabaugh J, Lutz-Armstrong M, Samango-Sprouse CA. Clinical variability and novel neurodevelopmental findings in 49, XXXXY syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Jun;152A(6):1523-30.
4. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011 Jun;100(6):851-60.
5. Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal variants in klinefelter syndrome. *Sex Dev*. 2011;5(3):109-23.
6. Dissanayake VH, Bandarage P, Pedurupillay CR, Jayasekara RW. A Sri Lankan child with 49,XXXXY syndrome. *Indian J Hum Genet*. 2010 Sep;16(3):164-5.
7. Wikiera B, Głab E, Slezak R, Wójcik E, Noczyńska A. Sex chromosome pentasomy 49,XXXXY connected with hypothyroidism. Case report. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2009;15(2):125-7.
8. Pamuk BO, Torun AN, Kulaksizoglu M, Algan C, Ertugrul DT, Yilmaz Z, Tutuncu NB, Demirag NG. 49,XXXXY syndrome with autoimmune diabetes and ocular manifestations. *Med Princ Pract*. 2009;18(6):482-5.
9. Nishimura T, Nii E, Urawa M, Nishiyama M, Taki S, Uchida A. Proximal tibiofibular synostosis with 49,XXXXY syndrome, a rare congenital bone anomaly. *J Orthop Sci*. 2008 Jul;13(4):390-5.
10. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, Bojesen A, Sørensen K, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Gerdes T, Lind AM, Kjaergaard S, Juul A. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A*. 2010 May;152A(5):1206-12.
11. Simşek PO, Utine GE, Alikaşifoğlu A, Alanay Y, Boduroğlu K, Kandemir N. Rare sex chromosome aneuploidies: 49,XXXXY and 48,XXXY syndromes. Ankara, Turkey *Turk J Pediatr*. 2009 May-Jun;51(3):294-7.