

DOBLE ANEUPLOIDÍA (TRISOMÍA 21 Y XXY): REPORTE DE CASO DE SÍNDROME DOWN-KLINEFELTER CON DELECIÓN (Xp)(p11.3-PTER) HEREDADA.

Carlos A. De La Torre-Hernandez (1), Julio C. Ochoa-Sifontes (2)

Recibido: 11/8/2015
Aceptado: 18/9/2015

RESUMEN

En los síndromes Down (SD) y Klinefelter (SK) independientes entre sí, ambas aneuploidías cromosómicas son causadas por exceso. La ocurrencia de estas dos alteraciones en un individuo es un fenómeno relativamente raro. En casos de doble aneuploidía donde están involucrados autosomas y cromosomas sexuales, predominan las manifestaciones clínicas relacionadas con los autosomas y se solapan las de cromosomas sexuales. Caso clínico: se trata de un paciente de dos años de edad, con signos sugerentes de SD, producto del tercer embarazo de una madre de 32 años. Examen físico: braquicefalia, perfil plano, hipertelorismo, desviación de las hendiduras palpebrales, orejas de baja implantación, prominencia de la sutura metópica, paladar alto y estrecho, cuello corto, diástasis de músculos rectos anteriores, hernia umbilical, braquidactilia, línea de Sydney en mano derecha, micro pene, hipotonía moderada. El estudio citogenético evidenció una fórmula cromosómica 48,XXY,+21,der(X) para el caso y 46,XX,del(Xp)(p11.3-pter) en la madre. Con esto se logró precisar una correlación genotipo-fenotipo que nos confirma el diagnóstico de síndrome Down-Klinefelter con delección p11.3-pter de cromosoma X heredado de la madre. Las manifestaciones fenotípicas del SK solapadas por una aneuploidía autosómica deben evaluarse detenidamente en la pubertad.

Palabras clave: Síndrome Down, Síndrome Klinefelter, doble aneuploidía.

SUMMARY

Double aneuploidy (trisomy 21 and XXY): case report of Down-Klinefelter syndrome with inherited deletion (Xp)(p11.3-pter).

In Down Syndrome (DS) and Klinefelter Syndrome (KS) independent of one another, both chromosome aneuploidies are caused by excess. The occurrence of these alterations in one individual is a relatively rare phenomenon. In cases of double aneuploidy in which autosomes and sex chromosomes are involved, the predominant clinical manifestations are related to autosomes and the alterations due to sex chromosomes overlap. Clinical case: The patient is a two year old boy, with signs suggestive of DS, product of the third pregnancy of a mother of 32 years of age. Physical exam: brachycephaly, flat facial profile, hypertelorism, upslanting palpebral fissures, low-set ears, prominent metopic suture, high and narrow palate, short neck, diastasis recti, umbilical hernia, brachydactyly, Sydney line in the right hand, micro penises, moderate hypotonia. The cytogenetic study revealed a chromosomal formula 48,XXY,+21,der(X) in the case and 46,XX,del(Xp)(pter-p11.3) in the mother, which specifies a genotype-phenotype correlation and confirms the diagnosis of Down-Klinefelter Syndrome with deletion p11.3-pter of X chromosome inherited from the mother. The phenotypic manifestations of KS overlapped by an autosomal aneuploidy should be carefully assessed at puberty.

Key words: Down Syndrome, Klinefelter Syndrome, double aneuploidy.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las causas genéticas más frecuentes de retardo mental se encuentran las aberraciones cromosómicas numéricas por exceso, conocidas como aneuploidías, que se observan en una mayor proporción en los individuos afectados por retardo mental grave y de fenotipo polimalformado (1). La incidencia de aneuploidía en los recién nacidos es de aproximadamente 3/1000, pero la frecuencia aumenta dramáticamente entre los nacidos muertos o abortos espontáneos (2). Los estudios han revelado que el principal factor de riesgo de tener un hijo con aneuploidía es la edad materna avanzada (3). La ocurrencia de dos alteraciones cromosómicas en un mismo individuo es un fenómeno relativamente raro (4, 5). El primer informe de doble aneuploidía de cromosomas se-

xuales y trisomía 21 fue realizado en 1959 por Ford y colaboradores (6, 7). Esta anomalía también se ha descrito recientemente en un par de gemelos monocigóticos (8). En este artículo se exponen las características clínicas de un niño seguido desde los 9 meses hasta los dos años de edad, quien presentó un cariotipo 48,XXY,+21.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de dos años de edad, producto del tercer embarazo de una madre de 32 años, el cual presentó al nacer un peso de 3.300 gramos, una talla de 51 cm y facies sugerente de Síndrome Down. Es atendido por primera vez a los nueve meses de vida en el Centro Nacional de Genética Médica de Venezuela (CNGMV), para diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Los hallazgos positivos del examen físico se resumen de la siguiente manera, cabeza: braquicefalia, perfil plano, hipertelorismo, desviación mongoloide de las hendiduras palpebrales, orejas de baja implantación, prominencia de la sutura metópica, paladar alto y estrecho. Cuello: corto. Abdomen: diástasis de músculos rectos, hernia umbilical.

1. Médico, Genetista Clínico, Departamento de Genética Clínica, Centro Nacional de Genética Médica de Venezuela (CNGMV).
2. Médico, Pediatra Puericultor, Departamento de Puericultura y Pediatría, Hospital Central Universitario Antonio María Pineda (HCUAMP).

Autor corresponsal: Carlos A. De La Torre-Hernandez.
E-mail: dr.delatorre@gmail.com

Extremidades: braquidactilia, línea de Sydney presente en mano derecha. Genitales: micro pene. Neuromuscular: hipotonía moderada. Talla: 83 cm. Circunferencia cefálica: 48 cm. Peso: 12,6 Kg, Percentiles: C.C: 50-90p, T/E: 50-90p, P/E: 50-90p, P/T: 50-90p.

ÁRBOL GENEALÓGICO

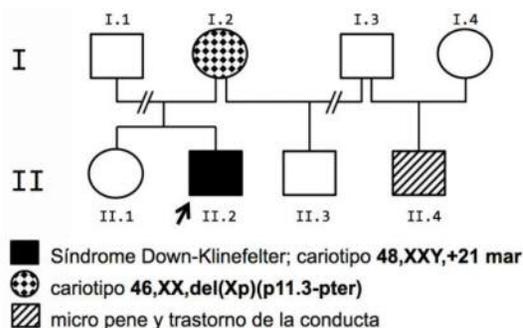


Figura No. 1: árbol genealógico de paciente con Síndrome Down-Klinefelter (II.2), con fenotipo de Síndrome Down. Madre (I.2) del propósito con delección (p11.3-pter) en brazo corto de cromosoma X.

Los estudios indicados fueron, cariotipo convencional: el resultado de este estudio en sangre periférica evidenció una fórmula cromosómica 48,XXY,+21,der(X) en el propósito (figura No. 2), lo cual supuso examinar e indicar el mismo estudio al resto de los familiares de primer grado, constatándose una alteración estructural del cromosoma X, con una fórmula cromosómica 46,XX,del(Xp)(p11.3-pter) en la madre del caso, identificándose este cromosoma como marcador (mar) materno del propósito. No se constataron alteraciones fenotípicas de familiares. Ultrasonido transfontanelar, abdominal y renal: no presentaron alteraciones.

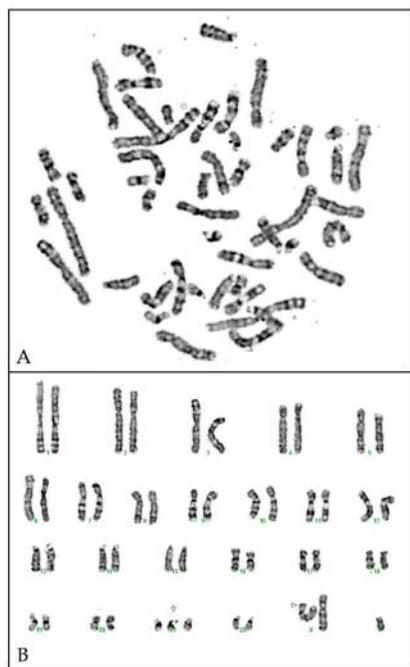


Figura No. 2: Metafase (A). Cariotipo convencional con bandeado GTG de paciente con Síndrome Down-Klinefelter (B).

DISCUSIÓN

El Síndrome Down (SD, OMIM 190685) y el Síndrome Klinefelter (SK) son dos anomalías cromosómicas comunes que se presentan en 1:770 (8) y 1:500 recién nacidos (9), respectivamente. La causa es una no disyunción meiótica durante la gametogénesis en uno de los progenitores; la mayoría de los casos de doble aneuploidía en nacidos vivos implican el cromosoma sexual con trisomía 13, 18 y 21 (10). Es necesario dilucidar los diferentes factores que predisponen a la no disyunción determinando el origen parental de los cromosomas supernumerarios (11). Las aneuploidía doble que conduce a la trisomía y/o monosomía de 2 cromosomas diferentes, sugieren un doble evento de no disyunciones meióticas (12), se ha calculado que la incidencia de SD y SK juntos en un mismo paciente es de 1:1.000.000 (13). Los estudios sobre la incidencia de un patrón de cromosoma XXY entre las personas con SD han revelado que esta doble aneuploidía puede ser más frecuente de lo predicho por la multiplicación de las frecuencias de las aneuploidías individuales (14). En casos de doble aneuploidía donde están involucrados autosomas y cromosomas sexuales, regularmente predominan las manifestaciones clínicas relacionadas con los autosomas y tienden a ocultarse las manifestaciones clínicas relacionadas con los cromosomas sexuales (1), como ocurre en el caso que presentamos. En el caso del SK, las manifestaciones fenotípicas suelen aparecer en la pubertad (15). En este caso se han evidenciado tempranamente manifestaciones genitales. Desde el caso descrito por Ford (6) se han reportado unos 62 casos en la literatura, que incluyen 36 casos sin relación con la edad de los progenitores y se ha estimado que el riesgo de 48,XXY,+21 es dependiente de la edad, con una media de edad materna de 33 años, y una media de edad paterna de 38 años (16, 17). A nuestro entender este es el primer caso que implica una doble alteración cromosómica numérica y una alteración estructural de la región Xp heredada de la madre, siendo una excelente oportunidad de estudiar la interacción que ocurre en una doble aneuploidía con una alteración estructural y su influencia en las alteraciones del fenotipo.

Las manifestaciones clínicas expresadas en el caso corresponden a un SD, el cual a su vez presenta alteraciones genitales; el estudio citogenético determinó una fórmula cromosómica 48,XXY,+21 mar, con lo cual se constata una correlación genotipo-fenotipo que nos confirma el diagnóstico de Síndrome Down-Klinefelter con delección (Xp)(p11.3-pter) heredado de la madre, teniendo este una incidencia muy baja en la población. Los pacientes con enfermedades genéticas requieren de un seguimiento periódico a lo largo de toda su vida. En el caso presentado las manifestaciones fenotípicas del SK solapadas por una aneuploidía autosómica deben evaluarse detenidamente en la pubertad.

REFERENCIAS

1. Pachajoa Londoño H, Perilla Duque D, Isaza de Lourido C. Doble aneuploidía en un niño colombiano: síndrome de Down-Klinefelter, con fenotipo de síndrome de Down. *Iatreia* 2011; 24 (1): 87-89.
2. Korf BR, Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. En Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf B, editores. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6ª ed. USA: Elsevier; 2013, 49-52.
3. De Souza E, Halliday J, Chan A, Bower C, Morris JK. Recurrence Risks for Trisomy 12, 18 and 21. *Am J Med Genet A*. 2009, 149A (12), 2716-2722.
4. Karaman A, Kabalar E. Double aneuploidy in a Turkish child: Down-Klinefelter syndrome. *Congenit Anom* 2008; 48: 45-47.
5. Taylor AI, Moores EC. A sex chromatin survey of newborn children in two London hospitals. *J Med Genet* 1967; 4: 258.
6. Ford CE, Jones KW, Miller OJ, Mittwoch U, Penrose LS, Ridler M, et al. The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. *Lancet* 1959; 1: 709-710.
7. Cyrus Cyril, Chandra N. Down syndrome child with 48,XXY,+21 karyotype. *Indian Journal of Human Genetics* 2005; 11: 47-48.
8. Iliopoulos D, Poultsides G, Peristeri V, Kouri G, Andreou A, Voyiatzis N. Double trisomy(48, XXY, +21) in monozygotic twins: case report and review of the literature. *Ann Genet* 2004; 47: 95-98.
9. Visoosak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 42.
10. Hou JW, Wang TR. Double aneuploidy with Down's-Klinefelter's syndrome. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 350-352.
11. Lorda-Sanchez I, Petersen MB, Binkert F. A 48,XXY,+21 Down syndrome patient with additional paternal X and maternal 21. *Hum Genet* 1991; 87: 54-56.
12. Eid S., Shawabkeh M.M, Hawamdeh A.A, Kamal N.R. Double trisomy, 48,XXY,+21 in a child with phenotypic features of Down syndrome, *Lab Med* 2009; 40: 215-218.
13. Yamaguchi T, Hamasuna R, Hasui Y, Kitada S, Osada Y. 47XXY/48XXY, +21 chromosomal mosaicism presenting as hypospadias with scrotal transposition. *J Urol* 1989; 142: 797-798.
14. Mikkelsen M, Fisher G, Stene J. Incidence study of Down syndrome in Copenhagen, 1960-1971: With chromosome investigation. *Ann Hum Genet*. 1976; 40: 177-182.
15. Rajangam S, Verghese M, Tilak P, Thomas IM. A 48,XXY,+21 - Down / Klinefelter syndrome. *J Clin Genet Tribal Res* 1996; 2: 126-129.
16. Kovaleva NV, Mutton DE. Epidemiology of double aneuploidies involving chromosome 21 and the sex chromosomes. *Am J Med Genet A* 2005; 134A: 24-32.
17. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol*. 1981; 58: 282-285.