

Doble aneuploidía: síndromes de Klinefelter y Edwards (48,XXY,+18). Reporte de caso

Double aneuploidy: Klinefelter and Edwards syndromes (48,XXY,+18). Case report

Dra. Mailén Costa^a y Dra. Silvia Ávila^a

RESUMEN

La existencia de una doble aneuploidía en un mismo individuo es una anomalía cromosómica poco frecuente que involucra, mayoritariamente, al par sexual y al cromosoma 21. En el presente artículo, se expone el caso clínico de un niño con la doble aneuploidía 48,XXY,+18. El fenotipo del paciente era coincidente con el síndrome de Edwards. El diagnóstico se efectuó mediante la realización del estudio citogenético de linfocitos de sangre periférica. En la bibliografía revisada, solo se han encontrado 15 casos reportados de pacientes con síndromes de Klinefelter y Edwards.

Palabras clave: *doble aneuploidía, síndrome de Klinefelter, trisomía 18, fenotipo, cariotipo.*

ABSTRACT

The co-existence of a double chromosomal abnormality in one individual is a rare event, even more the simultaneous presence of Klinefelter (XXY) and Edwards (trisomy 18) syndrome. The aim of this article is to report the case of a newborn with a double aneuploidy, which consists in the coexistence of Edwards and Klinefelter syndrome. The patient's phenotype correlates mainly with Edwards syndrome. The diagnosis is made by performing the cytogenetics (karyotype) of peripheral blood lymphocytes. Only 15 cases of patients with Klinefelter and Edwards syndromes had been reported in literature so far.

Key words: *double aneuploidy, Klinefelter Syndrome, trisomy 18, phenotype, karyotype.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e282>

Cómo citar: Costa M, Ávila S. Doble aneuploidía: síndromes de Klinefelter y Edwards (48,XXY,+18). Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e282-e286.

INTRODUCCIÓN

La presencia de dos anomalías cromosómicas en una misma persona es un hecho de baja frecuencia, más aún la ocurrencia de una doble aneuploidía, como es el caso de la coexistencia de síndrome de Klinefelter y síndrome de Edwards.¹

Ambas entidades, de modo individual, son conocidas por su relativa frecuencia. El síndrome de Klinefelter tiene una incidencia de 1/500 nacidos vivos varones,² y el síndrome de Edwards, de 1/6000-8000 nacidos vivos.³ La aparición de doble aneuploidía es extremadamente infrecuente, de modo tal que se desconoce su incidencia exacta en nacidos vivos. La mayoría de las descripciones corresponde a abortos espontáneos.⁴

Los casos de doble aneuploidía en nacidos vivos suelen combinar el compromiso de cromosomas sexuales y autosomas. Las aneuploidías coexistentes con la trisomía 21 son las más frecuentes.¹

Los pacientes con doble aneuploidía pueden tener manifestaciones de ambas anomalías cromosómicas, con gran variabilidad fenotípica, debido a la interacción de genes entre ambas. Se describe letalidad temprana.⁴

En la literatura revisada, solo se reportaron 15 casos de pacientes con síndromes de Klinefelter y Edwards.¹ No se encontraron casos de recién nacidos reportados en Argentina. En el presente artículo, se expone el caso clínico de un niño con la doble aneuploidía 48,XXY,+18. La presentación clínica de nuestro paciente se correspondió con el fenotipo descrito en el síndrome de Edwards.

Se muestra el caso por la baja incidencia en nacidos vivos que presenta la anomalía descrita, especialmente, teniendo en cuenta la edad materna. El reporte de casos como el presente aporta datos al equipo de salud y a la familia al momento de definir la realización de tratamientos de complejidad.

Reporte de caso

Se trata de un neonato de sexo masculino evaluado al 3.º día de vida, segundo hijo de una pareja que se refirió sana y no consanguínea,

a. Servicio de Genética, Hospital Provincial Neuquén "Dr. Eduardo Castro Rendón", provincia de Neuquén, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Mailén Costa: mailencosta89@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-11-2016

Aceptado: 10-4-2017

con un hijo previo de 4 años de edad sano. Madre de 26 años, embarazo controlado con más de 5 controles en otro hospital, con captación oportuna, y tres ecografías obstétricas. La vía del parto fue cesárea, por retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y doppler alterado (redistribución de flujo sanguíneo) en la última ecografía obstétrica. Serologías maternas, negativas. Nació a las 40 semanas de edad gestacional, con un peso al nacer de 1840 gramos (< percentilo 3). Apgar 7/9. Presentó fisura labio-alveolo-palatina (FLAP) bilateral completa, cardiopatía congénita y RCIU, sin diagnóstico prenatal. Permaneció internado en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal desde el nacimiento, con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.

Al momento del examen físico, presentó hipotonía, dificultad en la succión, facies peculiar con hipertelorismo, epicanto, hendiduras palpebrales con orientación ascendente, FLAP bilateral completa, cejas poco definidas, frente hirsuta, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, tórax estrecho y esternón corto. Se detectó la ausencia de rayo radial derecho con agenesia del pulgar y cúbito curvo con desviación radial de los dedos (*Figuras 1. A y B*), camptodactilia de la mano izquierda con superposición del quinto dedo sobre el cuarto (*Figuras 2. A y B*). Ambas manos presentaron anomalías de pliegues palmares. Las caderas eran estrechas. Presentó micropene y criptorquidia bilateral, pies en mecedora.

FIGURA 1. A y B. Mano derecha con ausencia de rayo radial y agenesia del pulgar, cúbito curvo con desviación radial de los dedos. Anomalía de pliegues palmares



FIGURA 2. A y B. Mano izquierda con camptodactilia y superposición del quinto dedo sobre el cuarto. Anomalía de pliegues palmares



La ecografía cardíaca evidenció comunicación interauricular (CIA) e interventricular (CIV), ductus arterioso permeable (DAP), válvulas displásicas e hipertensión pulmonar grave. Las ecografías cerebral y abdominal eran normales. Los estudios radiológicos mostraron once pares de costillas finas, clavículas hipoplásicas y estrechamiento apical del tórax (Figura 3. A). En la radiografía de miembro superior derecho, se

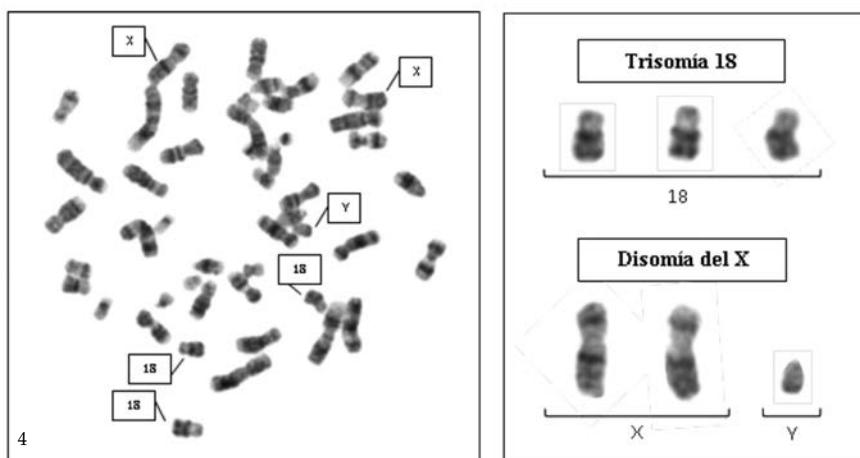
observó la ausencia de rayo radial y cúbito curvo (Figura 3. B).

Con el objeto de determinar el cariotipo del paciente, se efectuó el estudio citogenético de linfocitos de sangre periférica mediante la técnica de bandeado G. Se analizaron 100 metafases con cuarenta y ocho cromosomas, con trisomía del cromosoma 18 y complemento sexual XXY. Cariotipo: 48,XXY,+18 (Figura 4).

FIGURA 3. A. Radiografía de tórax y columna: costillas finas, clavículas hipoplásicas, estrechamiento apical del tórax. Miembros inferiores sin particularidades. B. Radiografía de miembro superior derecho: ausencia de rayo radial y cúbito curvo



FIGURA 4. Metafase 48, XXY, +18



Se realizó el cariotipo a ambos padres, con resultados normales. Se asesoró con un riesgo empírico de recurrencia de 1% a 3%.⁵

Falleció en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal a los 24 días de vida por complicaciones asociadas a su cardiopatía congénita, relacionadas, principalmente, con la hipertensión pulmonar grave que presentó desde el nacimiento.

DISCUSIÓN

El término “aneuploidía” hace referencia a la presencia de un número anormal de cromosomas en un par en particular que determina la pérdida del carácter de euploide.⁵ El síndrome de Down (trisomía 21) es la aneuploidía autosómica más frecuente en la práctica clínica. El síndrome de Edwards (trisomía 18) es el segundo síndrome cromosómico por trisomía autosómica más frecuente;³ el síndrome de Klinefelter (47,XXY) es la aneuploidía de cromosomas sexuales más frecuente.^{2,6}

La doble aneuploidía es la coexistencia de dos anomalías cromosómicas numéricas de pares cromosómicos diferentes en una misma persona.^{1,4} Estas combinaciones pueden ser de dos autosomas (48,+18,+21; 48,+13,+21; 48,+13,+18) o de un autosoma y un cromosoma sexual (48,XXY,+21; 48,XXY,+18; 46,X,+21). La aparición de doble aneuploidía es extremadamente menos frecuente que la de aneuploidías individuales, aunque su incidencia exacta se desconoce. Los nacidos vivos con doble aneuploidía tienen trisomías/monosomías de los cromosomas sexuales en combinación con trisomías autosómicas potencialmente viables, como 21, 18 y 13,^{1,4} y suelen presentar un fenotipo dado por la trisomía de los autosomas, como en el presente caso.^{1,4}

El origen de la doble aneuploidía, que conduce a la trisomía y/o monosomía de dos cromosomas diferentes, se debería a dos eventos de no disyunción meiótica diferentes. Se ha demostrado en diferentes estudios que los cromosomas adicionales en la doble aneuploidía son casi siempre de origen materno y se encuentran fuertemente asociados con la edad materna avanzada.⁷⁻¹⁰ En nuestro caso, la edad materna no pareciera estar relacionada, ya que la madre de nuestro propósito tenía 26 años al momento de la concepción. Estudios sobre los cromosomas extra en la trisomía 18 y el síndrome de Klinefelter han revelado una frecuencia del 91% y 50% de origen materno, respectivamente.^{7,11,12}

El paciente presentaba anomalías descritas en la trisomía 18, como RCIU, hendiduras

palpebrales con orientación ascendente, FLAP bilateral completa,¹³ frente hirsuta, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, mano “trisómica”, con superposición de dedos, ausencia de rayo radial con agenesia del pulgar,^{7,13} pies en mecedora e hipotonía,¹⁴ y menos características del síndrome de Klinefelter, como micropene. La criptorquidia puede estar presente en ambos síndromes.

Nuestro paciente presentaba, además, cardiopatía congénita, dada por CIA y CIV, DAP, válvulas displásicas e hipertensión pulmonar grave. Dicha anomalía mayor está presente en más del 90% de los pacientes con trisomía 18, y se observa con mayor frecuencia CIV con afectación valvular múltiple, como es el caso del neonato reportado. También suelen presentar DAP, estenosis pulmonar, coartación de aorta, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot y arterias coronarias anómalas.^{3,14}

En estudios efectuados con neonatos con síndrome de Edwards asistidos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, donde se les proporcionó el tratamiento intensivo y las prácticas médico-quirúrgicas necesarias, se ha reportado que los factores subyacentes comunes asociados con su óbito eran los defectos cardíacos congénitos y la insuficiencia cardíaca, seguidos de la hipertensión pulmonar,³ historia natural comparable a la del paciente del presente artículo.

Existen importantes similitudes encontradas con los otros casos publicados en la literatura, principalmente, en relación con el fenotipo de los pacientes. La RCIU es constante, al igual que la hipotonía axial persistente, manos “trisómicas” y pies en mecedora.^{4,7,15} En cuanto a las anomalías de órganos internos, la más constante es la presencia de cardiopatía congénita, presente en nueve de los casos reportados. Menos frecuentes (cuatro casos) son las anomalías renales.^{7,15}

Chen Chih-Ping et al., reportan el único caso que presenta defecto de rayo radial similar al de nuestro paciente. Lo mismo sucede con la presencia de FLAP, reportada en solo uno de los quince casos encontrados en la literatura mundial.⁷ ■

Agradecimientos

Al Tc. Pablo Almazan, la Lic. Inés Navarro, la Srita. Ana Lucía Gil y a la Dra. Evangelina Barbaro, del Servicio de Genética del Hospital Provincial Neuquén, por su colaboración en la realización del estudio citogenético del paciente y su acompañamiento en la publicación del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Vaniawala S, Gadhia P. Mosaic Double Aneuploidy with Edwards-Klinefelter Syndromes (48,XXY,+18/46XY). *Am J Med Sci Med* 2014;2(6):131-3.
2. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:42.
3. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:81.
4. Hou J-W. Double aneuploidy: trisomy 18 and XXY in a boy. *Chang Gung Med J* 2006;29(4 Suppl 1):6-12.
5. Gardner RJ, Sutherland GR. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
6. Luque Cabrera J, Herráez Sánchez A. Texto ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Genética: Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud. Madrid: Elsevier; 2006.
7. Chen CP, Chern SR, Chen CY, et al. Double aneuploidy with Edwards-Klinefelter syndromes (48,XXY,+18) of maternal origin: Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization in a fetus with arthrogryposis of the left wrist and aplasia of the left thumb. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50:479-84.
8. Diego-Alvarez D, Ramos-Corrales C, Garcia-Hoyos M, et al. Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach. *Hum Reprod* 2006;21(4):958-66.
9. Li QY, Tsukishiro S, Nakagawa C, et al. Parental origin and cell stage of non-disjunction of double trisomy in spontaneous abortion. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005;45(1):21-5.
10. Micale M, Insko J, Ebrahim SAD, et al. Double trisomy revisited - a multicenter experience. *Prenat Diagn* 2010;30(2):173-6.
11. Nicolaidis P, Petersen MB. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod* 1998;13(2):313-9.
12. Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 2007;16 (Spec 2):R203-8.
13. Chen CP. Aplasia and duplication of the thumb and facial clefts associated with fetal trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2006;140(9):960-3.
14. Pérez Aytés A. Trisomía 18 (Síndrome de Edwards). *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2010;1:96-100.
15. Weeraesekera KP, Anjana Sirisena AB. Coexisting Edward syndrome and Klinefelter syndrome. *Sri Lanka J Child Health* 2013;42(3):170-2.