

Adolescente con Tetrasomía del X e inversión del cromosoma 9. Reporte de un caso

Drs. Nancy Ottolina de Bracamonte, Minerva León de Pérez, José Quero Velazco

Unidad de Genética Médica y Citogenética. Departamento de Patología. Decanato de Medicina. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado".

RESUMEN. Las tetrasomías del cromosoma X son complementos cromosómicos raros no asociados a un cuadro clínico específico, pero la mayoría de las pacientes con esta polisomía del X presentan retardo en el aprendizaje, inmadurez emocional y disfunción gonadal.

En el presente trabajo, se describen los hallazgos clínicos y citogenéticos en una paciente con amenorrea primaria, retardo psicomotor, inmadurez emocional y cariotipo 48,XXXX, inv (9). Aunque es difícil correlacionar los cromosomas X supernumerarios en esta paciente con la inversión del cromosoma 9 heredada del padre, el presente caso parece ser, hasta donde sabemos, la primera tetrasomía del X asociada a una inversión pericentromérica del cromosoma 9. Las tetrasomías del X podrían originarse por dos errores no-disyuncionales sucesivos ocurridos posiblemente en la gametogénesis materna.

Palabras clave: Cromosoma. Tetrasomía. Polisomía gonosómica. Meiosis. No-disyunción. Inversión pericentromérica.

SUMMARY. The X chromosome tetrasomies are rare chromosomal complements, without a specific clinic, but most females with this X polysomy have learning difficulties, emotional immaturity and gonadal dysfunction.

We describe the clinical and cytogenetic findings in a female patient with primary amenorrhea, psychomotor retardation, emotional immaturity and karyotype 48,XXXX, inv (9)pat. Although it is difficult to correlate the additional X chromosomes in this patient with the inversion of chromosome 9, which was inherited from her father, this case, as far as we know, is the first one X tetrasomy with an inversion of the chromosome 9. The X tetrasomies could have originated by two successive events of nondisjunction in maternal oogenesis.

Key words: Chromosome. Tetrasomy. Gonosomic polysomy. Meiosis. Nondisjunction. Pericentromeric inversion.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales son relativamente frecuentes, la trisomía XXY correspondiente al síndrome de Klinefelter tiene una incidencia de 1:600 recién nacidos de sexo masculino, la trisomía XYY se encuentra 1:1 000 recién nacidos varones y la trisomía XXX en 1:1 000 recién nacidas de sexo femenino (1). Sin embargo, otras polisomías tienen una frecuencia muy baja. La incidencia de individuos con la pentasomía 49,XXXXY se ha estimado en 1:85 000 recién nacidos varones, pero otras polisomías como 48,XXXX, 48,XXXY y 48,XXYY son mucho más raras (2).

El rol y la influencia de cromosomas X

supernumerarios en el sexo femenino han sido considerados por diferentes autores en anteriores publicaciones, pero todavía subsisten problemas e interrogantes concernientes a sus efectos sobre el desarrollo intelectual, somático y sexual en pacientes con polisomías del cromosoma X (3).

La primera descripción de un cariotipo 48,XXXX fue reportada en 1961 por Carr y col. en dos pacientes con fenotipo normal, menstruaciones normales y retardo mental (4). Aunque algunas mujeres con tetrasomía del X podrían no ser detectadas por tener morfología e inteligencia normal, esta constitución puede ser considerada rara (2).

Puesto que se requieren dos errores no-disyuncionales para obtener un complemento cromosómico 48,XXXX, existen al menos dos posibles situaciones para explicar su aparición:

Recibido: 04-01-99

Aceptado para publicación: 30-01-99

- La ocurrencia muy poco probable, de dos no-disyunciones simultáneas, una en la meiosis I o en la meiosis II de la ovogénesis y otra en la segunda meiosis de la espermatogénesis, originando respectivamente, un óvulo y un espermatozoide, ambos con 24 cromosomas (incluyendo dos cromosomas X), que al unirse originarían un cigote 48,XXXX (Figura 1b).
- La otra posibilidad, más factible consistiría en dos errores no-disyuncionales consecutivos en la gametogénesis materna, tal como se ha mencionado en algunos de los treinta casos publicados, habiendo ocurrido la primera no-disyunción entre los X homólogos en la meiosis I y la segunda no-disyunción entre las cromátidas hermanas de uno de los cromosomas X en el oocito secundario en la meiosis II, originando un óvulo con 25 cromosomas (incluyendo 3 X) que al ser fecundado por un espermatozoide normal con 23 cromosomas (con un solo cromosoma X) daría lugar a un cigote 48,XXXX (Figura 1a).

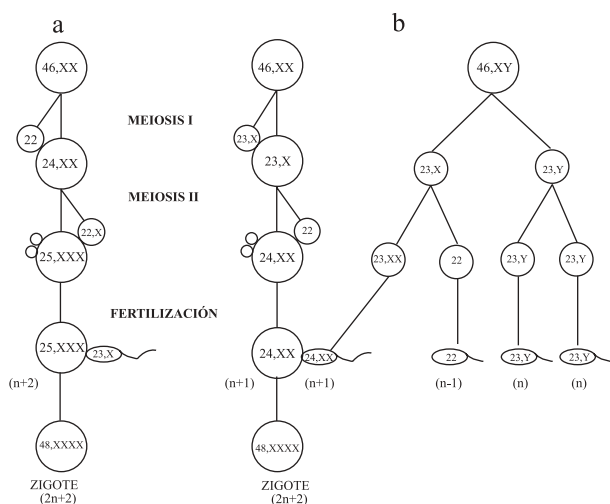


Figura 1. Diagrama de dos posibles mecanismos de producción de un cigote 48,XXXX:

- Dos no-disyunciones sucesivas, en la ovogénesis, la primera en meiosis I y la segunda en meiosis II.
- Dos no-disyunciones simultáneas, una en ovogénesis y la otra en espermatogénesis.

En el presente trabajo se describen los hallazgos clínicos y citogenéticos en una paciente con amenorrea primaria, retardo psicomotor, inmadurez

emocional y cariotipo 48,XXXX inv (9), la cual parece ser hasta donde sabemos la primera tetrasomía de X asociada con una inversión pericentromérica del cromosoma 9. En un intento por comparar el presente caso con los anteriormente reportados, revisamos los hallazgos más importantes citados por otros autores.

Historia clínica de la paciente

Se trata de una adolescente de 16 años con amenorrea primaria, natural de Barquisimeto, madre de 29 años y padre de 30 años para el momento del nacimiento. Tiene tres hermanos sanos. Producto de tercer embarazo de 38 semanas. La madre tomó ovulostáticos y los discontinuó a la tercera semana de gestación. Parto eutócico, al nacer pesó 2 100 g y midió 50 cm. Durante los primeros meses presenta poca fuerza del reflejo de succión. A los 6 años le detectan reflujo vesical que fue corregido y dificultad en el aprendizaje, se le recomendó educación especial. Sin embargo, con gran apoyo del núcleo familiar y del ambiente escolar logra aprobar hasta el segundo año de educación media.

Examen físico

Pesa 53,500 kg (50 P°) y mide 1,62 m (70 P°). Obesidad troncular, brazada igual a la talla, el segmento inferior excede del superior en 4 cm. Presenta facies oval, implantación baja de la línea anterior del cabello, puente nasal ancho, mamelón preauricular izquierdo, malposición dentaria. Cubitus valgus, ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, hiperextensibilidad articular, clinodactilia del IV y V dedo y cortedad del V dedo bilateral (Figura 2).

Dermatoglifos

Presenta torbellinos en nueve dedos, excepto en el II dedo izquierdo, donde tiene presilla cubital. Contaje total de crestas: 129 (más alto que el promedio). Contaje a-b: 36 en las dos manos. Salida de la línea A: 5 mano derecha y 4 mano izquierda. Salida de la línea D: 7 en ambas manos.

Estudios hormonales

Niveles elevados de FSH: 58,67 mIU y LH: 21,52 mIU. Tratamiento hormonal sustitutivo ha inducido menstruaciones.

Ecosonograma pélvico

Útero hipoplásico de 3,5 x 1,8 cm, ovario derecho



Figura 2. Fotografía de frente de la paciente, donde se observan: facies oval, implantación baja de la línea anterior del cabello y puente nasal ancho.

1,2 x 1,2 cm, el izquierdo no se visualizó.

Ecocardiograma

Prolapso leve de válvula mitral.

Evaluación psicológica

Tímida en el ambiente social y agresiva en el hogar, cariñosa, persistente y con deseos de superarse y hacer bien sus actividades. Presenta retardo en el área intelectual, e inmadurez emocional, se comporta como una niña entre 8 y 10 años, el rendimiento mejora en áreas de atención, concentración, percepción fina, ejecución y verbal. La conciencia de sus limitaciones le produce angustia y baja autoestima.

Investigación citogenética

En extendidos de las células epiteliales de la mucosa bucal se observaron de uno a tres cuerpos de Barr en el 15% de las células. Los cultivos para estudiar los cromosomas se prepararon de linfocitos de sangre periférica de la manera habitual (5).

Para colorear diferencialmente los cromosomas se utilizaron bandas G (6) y para colorear la heterocromatina centromérica y evidenciar la inversión pericéntrica del cromosoma 9 se realizaron bandas C (7).

El análisis microscópico de sesenta metafases con las técnicas mencionadas, reveló en todas las

células un número modal de 48 cromosomas, incluyendo cuatro cromosomas X y una inversión pericéntrica en un cromosoma nueve, la cual fue heredada del padre. Cariotipo de la propósita: 48,XXXX, inv (9) (Figura 3). Cariotipo de la madre: 46,XX y el padre: 46,XY, inv (9).

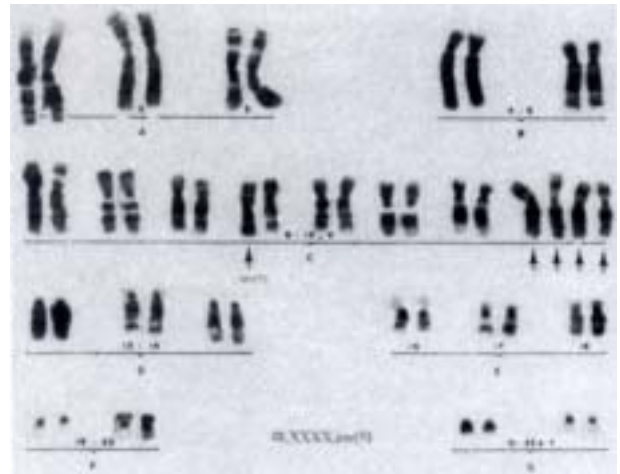


Figura 3. Cariotipo de la paciente con 48 cromosomas. Las cuatro flechas a la derecha en el grupo C señalan los cuatro cromosomas X y la flecha a la izquierda señala la inversión pericentromérica de un cromosoma 9 proveniente del padre.

DISCUSIÓN

Aunque las tetrasomías del X no parecen estar asociadas a un cuadro clínico específico, a excepción de Blackton y Chen, 1972, los demás autores destacan que el retardo mental de diferente grado es una característica constante en las tetrasomías del X (QI 30-80). La probable explicación del retardo mental, de las dificultades del habla y de la inmadurez emocional en pacientes con polisomías del X, puede ser debido a que la heterocromatina adicional relacionada con los cromosomas X extras, influencia de alguna manera el desarrollo del cerebro. Si la presencia de cromosomas sexuales heterocromáticos retarda la división celular en cultivos de tejidos humanos (9), es probable que un efecto retardante similar ocurra en las células cuando proliferan *in vivo*, antes de la inactivación de los cromosomas X adicionales durante la embriogénesis temprana (3).

De las otras características citadas en pacientes tetra X como: facies oval, hipertelorismo ocular, pliegues epicánticos (2), prognatismo mandibular

moderado, obesidad troncular y algunas características turnerianas, como cuello corto, tórax ancho, cubitus valgus, hipoplasia del IV y V metacarpiano, se observan en nuestra paciente algunas de ellas, tales como la obesidad troncular, facies oval, puente nasal plano, implantación baja de la línea anterior del cabello, cubitus valgus, clinodactilia del IV y V dedo y cortedad del V dedo, mamelón preauricular izquierdo e hiperextensibilidad de las articulaciones. Nuestra paciente tiene un contaje total de cresta de 129, más alto que el promedio en mujeres normales (113 en niñas y 104 en adultos), mientras que Tefler y col. (10) 1970 encontraron un bajo contaje de crestas en el estudio de los dermatoglifos.

La observación de hasta tres cuerpos de Barr en extendidos de la mucosa bucal, corrobora la asociación entre el número de cromosomas X y el número de cuerpos de Barr (número de cuerpos de Barr es uno menos que el total de X).

La estatura y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en estas pacientes, es variable, la mayoría presenta genitales externos normales, el desarrollo mamario es generalmente normal y la prematura degeneración de las células germinales parece ser menos pronunciada que en las pacientes 45,X. Sin embargo, algunas tetra X presentan incompleto desarrollo de caracteres sexuales secundarios: mamas pequeñas, escaso vello axilar y pubiano y genitales externos hipoplásicos. Algunas pacientes con menarquía espontánea han tenido serios trastornos en los ciclos menstruales. La única paciente adulta de Fryns y col. 1983 (3) presentó infantilismo sexual y sus caracteres sexuales secundarios se desarrollaron solamente después de la terapia hormonal sustitutiva. En nuestra paciente no se observa desarrollo de características sexuales secundarias, pero el tratamiento hormonal sustitutivo indujo menstruaciones.

El origen parental de los cromosomas X adicionales en las polisomías gonosómicas se ha descrito sólo en unos pocos casos. En la presente década, las dificultades propias del antígeno marcador Xg, que reducían su capacidad informativa a menos del 20% han sido superadas por el uso de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLPs). La disponibilidad de estos RFLPs ha hecho posible determinar el origen parental de varias polisomías gonosómicas (11-15) (Cuadro 1). En los ocho casos estudiados por Hassold y col. 1990 (11) y en las siete polisomías del X estudiadas por Leal y col. 1994 (14) un solo progenitor aportó los cromosomas sexuales adicionales. En las cinco

pentasomías estudiadas por Deng y col. 1991 (12) y en las cuatro polisomías del X reportadas por David y col. 1992 (13), los cromosomas X adicionales fueron de origen materno y apoyan el mecanismo propuesto por Hassold y col. 1990 de dos no disyunciones sucesivas ocurridas, tanto en la meiosis I como en la meiosis II del mismo progenitor (11). Deng y col. 1991 concluyen que el idéntico origen y el mismo mecanismo de formación en todos los casos, hacen improbable la coincidencia y sugieren una causa común en las madres de estos pacientes (12). Evidencia adicional de un idéntico mecanismo de no-disyunciones sucesivas en meiosis I y II maternal fue recientemente aportada por Celik y col. 1997 (15) quienes encontraron que los cuatro cromosomas X en dos pentasomías 49,XXXXY eran de origen materno.

Como se observa en el Cuadro 1, las polisomías de los gonosomas pueden incluir, diversos complementos cromosómicos, con o sin cromosoma Y, pero las tetrasomías que tienen uno o dos cromosomas Y son de origen paterno, mientras que las dos tetrasomías X y todas las pentasomías gonosómicas son de origen materno.

Aunque en nuestra paciente no fue posible el estudio de marcadores genéticos ligados al X, los cromosomas X adicionales en este caso deben ser también de origen materno, originados de dos no-disyunciones sucesivas en la meiosis I y meiosis II de la ovogénesis, a pesar de la inversión pericentromérica del cromosoma 9 de origen paterno y la posible relación de algunas alteraciones estructurales con eventos de no-disyunción postulada por algunos autores (16,17).

Puesto que los cromosomas adicionales en individuos con polisomías del X son derivados de un solo progenitor, llama la atención que a pesar de lo raro de tales polisomías, la mayoría, sino todas, son atribuibles a no-disyunciones sucesivas en el mismo progenitor. Esto sugiere, al menos para los cromosomas sexuales, que un error en la meiosis I puede influenciar errores en la meiosis II o en una división mitótica temprana. Dicha influencia podría estar relacionada con la posible asociación reportada entre no-disyunción y recombinación pericentromérica incrementada (18). Puede ser que un número anormalmente alto de intercambios lleve a los cromosomas a un entramamiento tal que resulte en la incapacidad de los bivalentes para separarse en la anafase I (19) y si éste persiste en la meiosis II podría originarse un óvulo con tres o cuatro cromosomas X (11).

ADOLESCENTE CON TETRASOMÍA DEL X

Cuadro 1

Origen parental de polisomias de los cromosomas sexuales determinados con RFLPs por otros autores

Autores	Constitución cromosómica					Total
	48,XXYY	48,XXXXY	48,XXXX	49,XXXXXX	49,XXXXXY	
Hassold y col. 1990 (11)	3*	1*	1**	1**	2**	8
Deng y col. 1991 (12)	-	-	-	1**	4**	5
David y col. 1992 (13)	-	-	1**	-	3**	4
Leal y col 1994 (14)	1*	2*	-	1**	3**	7
Celik y col. 1997 (15)	-	-	-	-	2**	2
Total	4*	3*	2**	3**	14**	26

*Origen paterno de cromosomas sexuales adicionales.

**Origen materno de cromosomas X adicionales.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento a Rossana Torres de Colina y a Lisbet M Serrano por su valiosa asistencia técnica y al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado por aportar los recursos necesarios para su realización.

REFERENCIAS

- Guizar Vázquez JJ. Genética Clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. México: Editorial El Manual Moderno; 1988.
- Grouchy J de, Turleau C. Clinical atlas of human chromosomes. New York: Wiley; 1984.
- Fryns JP, Kleczkowska A, Petit P, Van den Berghe. X chromosome polysomy in the female: Personal experience and review of the literature. Clin Genet 1983;23:341-349.
- Carr DH, Barr ML, Plunkett ER. An XXXX sex chromosome complex in two mentally defective females. Can Med Assoc J 1961;84:131-137.
- Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leucocytes cultures from human peripheral blood. Exp Cell Res 1960;20:613-616.
- Sánchez O, Escobar JI, Yunis JJ. A simple G-Banding technique. Lancet II, 971-972.
- Summer AT. A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. Exp Cell Res 1972;74:304-306.
- Blackston RD, Chen ATL. A case of 48,XXXX female with normal intelligence. J Med Genet 1972;9:230-232.
- Barlow P. The influence of inactive chromosome on human development. Anomalous sex chromosome complements and the phenotype. Hum Genet 1973;15:105-136.
- Telfer MA, Richardson CE, Helmken J, Smith GF. Divergent phenotypes among 48,XXXX and 47,XXX females. Am J Hum Genet 1970;22:326-335.
- Hassold T, Pettay D, May K, Robinson A. Analysis of non-disjunction in sex chromosome tetrasomy and pentasomy. Hum Genet 1990;85:648-650.
- Deng H-X, Abe K, Kondo Y, Tsukahara M, Inagaki H, Hamada I. Parental origin and mechanism of formation of polysomy X: an XXXXX case and four XXXXY cases determined with RFLPs. Human Genet 1991;86:541-544.
- David D, Marques RA, Carreiro MH, Moreira Y, Boavida MG. Parental of extra chromosome in persons with X chromosome tetrasomy. J Med Genet 1992;29:595-596.
- Leal CA, Belmont JW, Nachtman R, Cantu JM, Medina C. Parental origin of the extra chromosome in polysomy X. Hum Genet 1994;94:423-426.
- Celik A, Eraslan S, Gokgoz N, Ilgin H, Basaran S, Bokesoy I, et al. Identification of the parental origin of polysomy in TWO 49,XXXXXY cases. Clin Genet 1997;51(6):426-429.
- Lejeune J. Autosomal Disorders. Pediatrics 1963;32:326.
- Grouchy J de, Thieffry S, Arthuis M, Gerbeaux J, Poupinet S, Salmon C, et al. Chromosomes Marqueurs Familiaux et Aneuploidie. Role possible de l'interaction chromosomique. Ann Genet 1964;7:76-83.
- Morton EN, Keats BJ, Jacobs PA, Hassold T, Pettay D, Harvey J, et al. A centromere map of the X chromosome from trisomies of maternal origin. Ann Hum Genet 1990;54:39-47.
- Bridges CB. Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity. Genetics 1916;1-52,107-163.