

Reporte de un caso clínico

Mujer Triple X con 2 hijos Down

LIERA-GARCÍA JA¹, SÁINZ-GONZÁLEZ E², CÁZAREZ-SALAZAR SG³, ESPINOZA-DÍAZ DM⁴,
GUZMÁN-REYES F⁵, VELARDE-FÉLIX JS⁶, PICOS-CÁRDENAS VJ⁷

RESUMEN

Se reporta el caso de un mujer triple X con dos hijos con síndrome Down cuyo cariotipo por bandas G, demostró la presencia de una trisomía 21 regular. El cariotipo del padre es cromosómicamente normal. Del mismo modo, se realizó el cariotipo a los padres y hermanos de la mujer triple X con el fin de buscar la presencia de alguna alteración cromosómica en la familia, sin embargo, el resultado del cariotipo en ellos fue normal. Además, se realizó el estudio del polimorfismo D21S11 para buscar el origen meiótico y parental del cromosoma 21 extra en los hermanos. El resultado sugirió que dicho error cromosómico fue producto de una no-disyunción en la meiosis I de la madre. La explicación de los posibles mecanismos por el cual la recurrencia de la trisomía 21 regular está presente en esta familia y a la vez, la relación de la trisomía 21 de los hermanos con la trisomía X de la madre es discutida.

SUMMARY

A case of a triple X woman with two Down syndrome children is reported, where both sibs showed a karyotype with regular trisomy 21 by G banding. Karyotype of father is normal. Moreover, the karyotype was realized in the triple X women's family to search for the presence of an aneuploidy. However, in all cases it was normal. Studies of the polymorphic marker D21S11 were realized to find the meiotic and parental origin in both sibs. Results suggested a maternal non-disjunction in meiosis I. Possible mechanisms of the recurrence of regular trisomy 21 in this family are discussed, and also the relationship of the trisomy 21 in both sibs with respect to the maternal trisomy X.

INTRODUCCIÓN

La trisomía X tiene una incidencia de 1 en 1000 recién nacidas vivas.¹⁻² En el 60% el cromosoma X extra deriva de la no disyunción en meiosis I materna.²⁻³ La mayoría de las pacientes tiene un fenotipo normal aunque se han reportado casos con retraso mental leve, discretas dismorfias faciales y menos frecuentemente malformaciones cerebrales, cardíacas y esqueléticas. El desarrollo sexual y la fertilidad suelen ser normales si no existen malformaciones de ge-

nitales internos¹. Pero tienen un mayor riesgo de tener un fallo ovárico prematuro. El cociente intelectual (CI) suele ser de 10-15 puntos por debajo del de sus hermanos con cariotipo normal. En aproximadamente la mitad de los casos se presentan problemas de lenguaje, de aprendizaje y en algunas niñas también se produce deficiencia motora.²⁻⁴ Sin embargo, es claro que la presencia de un triple X en las portadoras ocasiona que posean un mayor riesgo de función ovárica residual en una forma prematura, afectando así la

¹Médico pasante del servicio social, ²⁻³QFB Adscrito al Centro de Medicina Genómica, HGC,SSS, ⁴Neurocirujano del HGC, SSS, ⁵Neurólogo del HGC, SSS, ⁶Dr. en C. Jefe del Centro de Medicina Genómica, HGC, SSS, ⁷Dra. en C. Laboratorio de Citogenética del Centro de Medicina Genómica, HGC, SSS. Profesora de la Facultad de Medicina de la UAS.

Enviar correspondencia, observaciones y sugerencias a Dra. en C. Verónica Judith Picos Cárdenas, Hospital General de Culiacán, SSS. Aldama S/N esq. Edo. de Nayarit, Col. Antonio Rosales, C.P. 80230, Culiacán Sin. Tel. 716 85 60, Ext. 196. Email: veronica06735@hotmail.com

Recibido: 15 noviembre del 2007

Aceptado para publicación: 13 de diciembre del 2007

Este artículo podrá ser visto en Internet en www.hgculiacan.com

descendencia de estas mujeres²⁻⁴

El Síndrome Down (SD) se caracteriza por la trisomía 21 y ocurre con una frecuencia de 1 en 700 nacimientos por lo que se le considera como la anomalía cromosómica más común en recién nacidos. Entre los rasgos fenotípicos del SD se encuentran el retardo mental, la hipotonía, talla baja, protusión lingual, braquicefalia con occipucio plano, manos cortas y anchas con un pliegue único de flexión palmar y el meñique suele presentar clinodactilia. En el pie suele haber una separación mayor a lo habitual entre el primero y segundo dedos. Además, presentan un puente nasal deprimido, orejas con implantación baja y pliegue típico. Los ojos presentan pliegues epicánticos con fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba y contienen manchas de Brushfield alrededor del margen del iris.⁵⁻⁷

El CI se encuentra entre 30 y 60 cuando el niño es lo suficientemente mayor para ser medido. La senilidad prematura asociada con anomalías neuropatológicas características de la enfermedad de Alzheimer afecta a los pacientes con SD varias décadas antes de la edad característica de aparición de esta enfermedad en la población general.⁵

La trisomía 21 regular corresponde el evento más frecuente en el SD ya que ocurre en el 95% de los casos mientras que el resto involucra rearrreglos estructurales (translocaciones robertsonianas) y mosaicos del cromosoma 21⁶⁻⁷ Cabe señalar que las translocaciones antes mencionadas son el tipo de alteración más común que ocasiona la presencia de una trisomía 21 recurrente en una misma familia y esto generalmente es debido a que uno de los progenitores es portador de la translocación.

Por otro lado, tomando solamente a la trisomía 21 regular, estudios con marcadores genéticos han demostrado que una no disyunción materna del cromosoma 21 ocurre en el 95% de los casos, mientras que la no disyunción del cromosoma 21 paterno se encuentra en el 5% restante. Además, se ha demostrado que cerca del 78% de los eventos de no disyunción ocurre en meiosis I.⁸

La presencia de una mujer triple X con un hijo Down a causa de una trisomía 21 regular ha sido reportada solamente en una ocasión;¹ Por lo que este trabajo presenta lo que al parecer sería el primer caso familiar de dos hermanos con SD debido a una trisomía 21 regular nacidos de una madre con cariotipo 47,XXX.

REPORTE DEL CASO

El probando G2/P2 prematuro nacido a los 5 meses de embarazo, masculino de 3 meses de edad, fue enviado al Laboratorio de Citogenética por el servicio de neurología pediátrica ya que presentaba características fenotípicas propias del SD, tales como pabellones auriculares de implantación baja, ligeramente displásicos, epicanto interno, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba y paladar alto. Al cuestionar a la madre sobre los antecedentes heredo-familiares de mal-

formaciones congénitas, ella refirió la presencia del mismo síndrome en el hijo mayor (G1/P1, prematuro: nacido a los 7 meses de embarazo; edad actual: 2 años).

Padres aparentemente sanos, sin abortos, toxicomanías, exposición a radiaciones, y antecedentes heredo-familiares negados. La madre de 29 años de edad, peso de 59 kg, talla de 156 cm presentó cierta dificultad para responder el cuestionario realizado por lo que fue enviada al servicio de neurología, en donde se le encontró en una forma física y neurológica normal. El padre, de 31 años, peso de 63 kg y talla de 162 cm, presentó un fenotipo aparentemente normal y sin dificultad para contestar las preguntas realizadas.

A los cuatro integrantes de esta familia (papá, mamá y los dos niños con SD) se les realizó el cariotipo (figura 1).

Con el fin de determinar el origen meiótico y parental del cromosoma 21 extra presentes en ambos hijos, se realizó el estudio molecular del polimorfismo D21S11 (tabla 1).

Debido a que el resultado del cariotipo de la madre mostró una trisomía X, se realizó el cariotipo a los abuelos y los tíos maternos [total=10 personas, 5 mujeres y 5 hombres: abuela, abuelo, 4 tías y 4 tíos (figura 2)] con el fin de buscar alguna otra aneuploidía presente en los familiares de ella.

Cultivos y técnicas de bandeó

El análisis citogenético se realizó en cultivos de linfocitos de sangre periférica heparinizada, estimulados con fitohe-maglutinina e incubados por 72 hr. El análisis cromosómico se realizó por bandeó G con tripsina y Giemsa (GTG).^{9,10}

Análisis molecular del origen meiótico y parental del cromosoma 21 extra.

Se realizó el estudio molecular del polimorfismo D21S11 con el fin de obtener el origen meiótico y parental del cromosoma 21 extra en los niños con SD. Para esto, fue necesario obtener muestras de sangre periférica en un tubo con el anticoagulante EDTA (tubo lila) de los dos niños y sus padres. Se obtuvo el DNA a partir de los leucocitos y se realizó un amplificado del marcador polimórfico. Para observar la presencia de las bandas que indicaban el alelo que contenían los pacientes, fue necesario poner las muestras en un gel de poliacridamida y tñirlo con nitrato de plata.¹¹⁻¹⁵

RESULTADOS

El cariotipo de los niños con SD (47,XY,+21) demostró la presencia de la trisomía 21 regular en cada uno de ellos (figuras 1c y 1d). El cariotipo de la madre fue 47,XXX (figura 1a), mientras que el cariotipo del padre no presentó alteraciones cromosómicas 46,XY (figura 1b).

En el caso de los familiares maternos (abuelos y tíos de los niños con SD) no se encontraron alteraciones cromosómicas. El cariotipo fue 46,XX para las mujeres y 46,XY para los hombres (figura 2).

Los alelos del marcador polimórfico D21S11 que presentó

la madre fueron definidos como A y B, mientras que los del padre se definieron como C y D. Al compararlos con los alelos que contenían los hijos con trisomía 21 se pudo observar que ambos hijos (1- mayor; 2- menor), recibieron los alelos A y B maternos y el alelo C del padre (tabla 1). Debido a que los cromosomas corresponden a los alelos A y B de la madre, se sugiere una no-disyunción en la meiosis I materna.

Alelos madre	Alelos hijo mayor	Alelos hijo menor	Alelos padre
A/B	A/B/C	A/B/C	C/D

Tabla 1. Se muestran los alelos del marcador polimórfico D21S11 (un marcador específico del cromosoma 21). Los maternos se definieron como A y B; los alelos paternos se definieron como C y D. Los alelos que los hijos presentaron fueron A, B y C. Esto sugiere una no disyunción en la meiosis I materna.

DISCUSIÓN

Se sabe ampliamente que la recurrencia de SD en la misma pareja puede ocurrir debido a: 1) al riesgo aumentado en madres con edad elevada (>35 años); 2) a mosaicismo gonadal parental para esta trisomía; 3) a que uno de los padres es portador de algún rearrreglo cromosómico que involucre al cromosoma 21, tal como la translocación (14;21); y, 4) a factores asociados con el aumento del riesgo de error meiótico. Sin embargo, la presencia de SD por trisomía 21 regular en dos o más hijos de padres jóvenes (<30 años) y sanos, ocurre rara vez.^{5,9,10,16}

La co-ocurrencia de una madre triple X con un hijo afectado con alguna aneuploidía ha sido previamente reportada en al menos dos artículos: en un caso el hijo afectado portaba una trisomía 8 y en el otro caso, el hijo presentaba un SD debido a la trisomía regular del cromosoma 21. Así también un tercer caso reporta el diagnóstico prenatal de un niño con trisomía 21 regular donde el cariotipo de la madre era un mosaico 45,X/47,XXX.¹⁷⁻¹⁹

Una asociación entre los cromosomas X y 21 fue sugerida por Hennebicq *et al.*²⁰ Cuando analizaban los espermatozoides de pacientes con Klinefelter. Ellos sugirieron la existencia de un riesgo de ocurrencia de trisomía 21 regular en la descendencia de estos pacientes debido a un posible efecto inter-cromosómico entre los cromosomas X y 21 durante la meiosis.²⁰

Debido a que la madre de los dos pacientes con trisomía regular 21 presentó una trisomía del cromosoma X y a que ambas alteraciones cromosómicas son explicadas por una no disyunción meiótica, se tomó la decisión de realizar el cariotipo a los abuelos y tíos maternos (figura 2) con el fin de buscar alguna otra alteración cromosómica debida a un rezago meiótico por la posible predisposición a una no disyunción meiótica en la familia materna; sin embargo, el resultado del cariotipo no mostró algún tipo de alteración cromosómica constitucional (cariotipo normal).

En nuestro reporte, la presencia de la aneuploidía X y 21, tanto en la madre como en sus dos hijos, apoyan la hipótesis que sugiere la existencia de un factor familiar que lleva a errores en la segregación en familias con múltiples miembros afectados.²¹ Sobre todo, si estos estudios se apoyan con el análisis molecular del polimorfismo del 21, en el cual en el nuestro se encontró que la no disyunción para el cromosoma 21 provenía de la meiosis I de la madre.

El mosaicismo para el cromosoma 21 no puede ser excluido completamente, particularmente en el tejido gonadal de la madre debido a que no se realizó el cariotipo de otros tejidos entre los que se encuentra el tejido ovárico.

El estudio de los marcadores del cromosoma 21 fue realizado con el fin de obtener el origen meiótico y parental de dicha trisomía. Los alelos que presentó la madre se definieron como A y B, mientras que los del padre se definieron como C y D. Al compararlos con los alelos que contenían los hijos con trisomía 21 se pudo observar que tanto el hijo mayor como el menor (probando), recibieron los alelos A y B maternos y el alelo C del padre (tabla 1). Esto podría sugerir que el cromosoma 21 extra es de origen materno y debido a que los alelos son heterodisómicos (A y B) se puede sugerir que la no disyunción se llevó a cabo en la meiosis I materna, tal y como ha sido descrita en otros reportes.¹¹

CONCLUSIONES

La presencia de dos niños con SD debido a una trisomía 21 regular nacidos de una mujer triple X no ha sido anteriormente reportada, por lo que nuestro caso es el primero encontrado. Debido a la presencia de la aneuploidía X y del 21 en esta familia apoya la hipótesis de posibles genes familiares que predisponen a una disyunción errónea en la meiosis sobre todo si se toman en cuenta los resultados de los análisis moleculares del polimorfismo para el cromosoma 21 que indica la no disyunción en la meiosis I materna. Sin embargo, más estudios serán necesarios para determinar si esta hipótesis puede ser mejor explicada en este caso.

Por otro lado, el estudio molecular de mayor número de polimorfismos del 21 ayudará a sustentar fuertemente que la no disyunción se llevó a cabo en la meiosis I de la madre triple X de los niños con SD.

De la misma manera, sería interesante si se pudieran analizar cromosómicamente, más tejidos tomando principalmente al tejido gonadal de la madre con el fin de descartar el mosaicismo para el cromosoma 21.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue obtenido a partir del proyecto de investigación "Frecuencia de alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos con malformaciones congénitas atendidos en el Hospital General de Culiacán", el cual fue financiado por el Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología (CECyT) del Estado de Sinaloa en su convocatoria 2005.

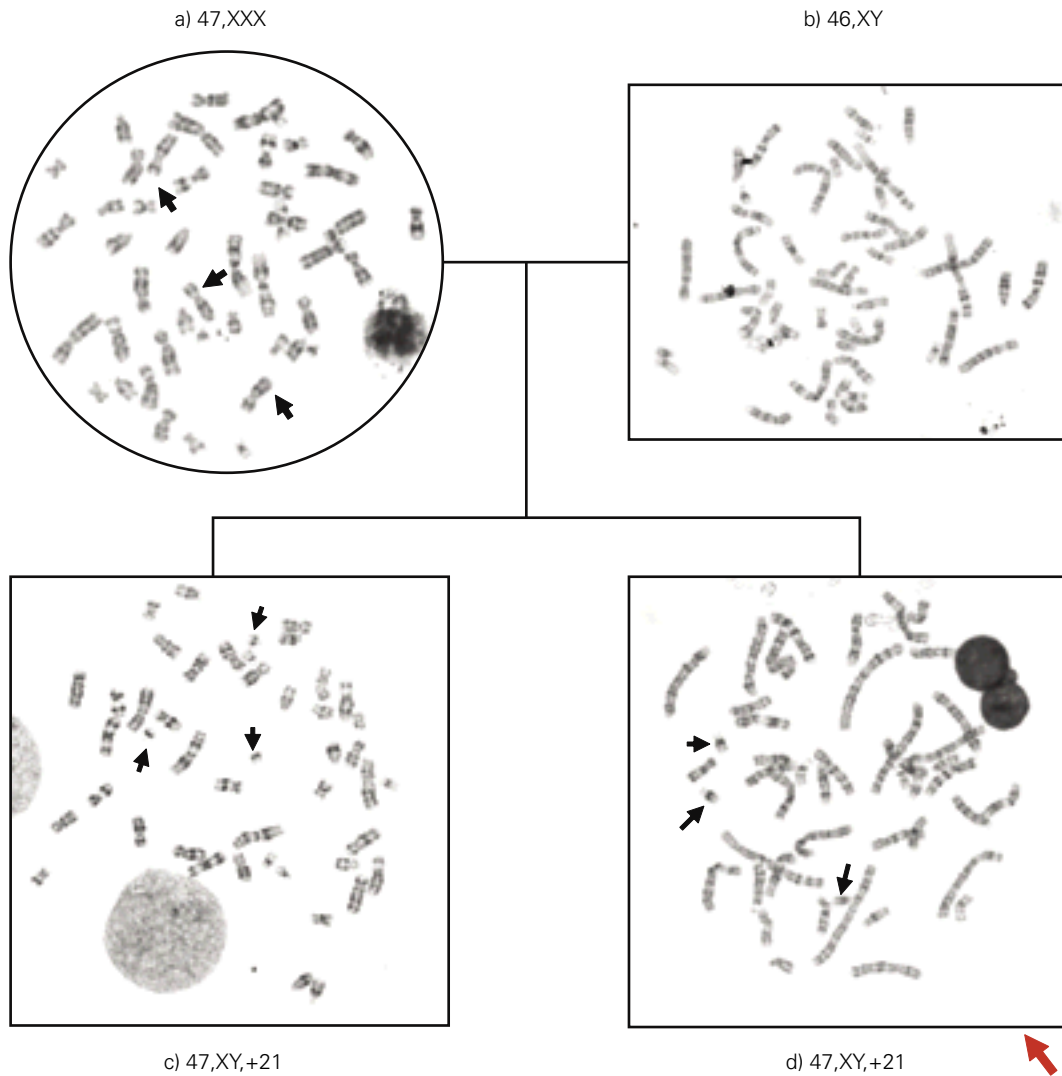


Figura 1. Árbol genealógico y resultados de los cariotipos: a) Mamá, 47,XXX; b) Papá, 46,XY; c) y d) Hijos, 47,XY,+21. Las flechas en negro muestran la trisomía en cada caso. La flecha roja indica al probando.

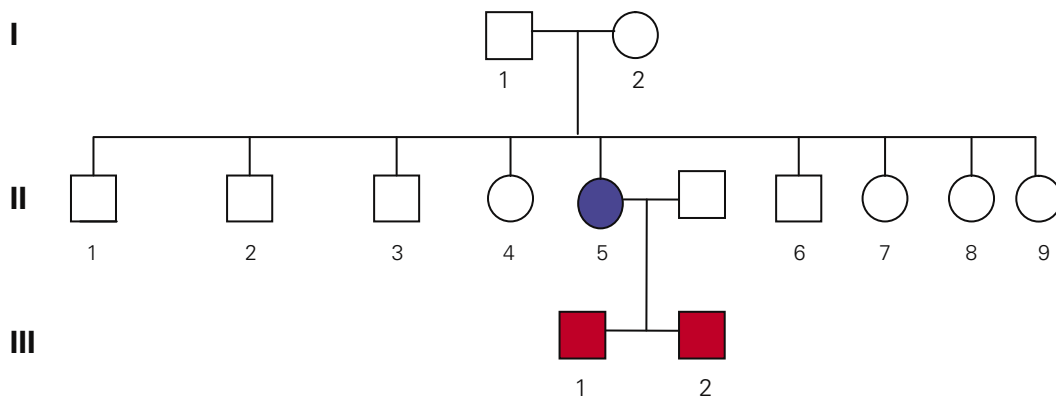
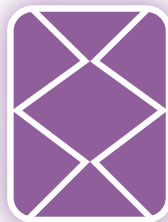


Figura 2. Árbol genealógico de la familia materna de los niños con SD. Los individuos presentaron un cariotipo sin alteraciones cromosómicas (mujeres: 46,XX; hombres 46,XY). Los individuos afectados con alguna aneuploidía se presentan en color. El color rojo representa a los dos niños Down (III-1 y III-2) y el color azul representa a la madre triple X (II-5).

Bibliografía

1. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Catalog of chromosome aberrations in cancer'98. CD ROM. Willey-Liss. Version 1. 1998.
2. Martínez-Frías ML, Rodríguez L, López F. Diagnóstico citogenético con resultado 47,XXX. Propositus 2000;11:1-2.
3. Monroy-Santoyo S, Del Castillo-Ruiz V, Gómez-Laguna L, Cruz-Alcívar R. Trisomía X con anomalías congénitas asociadas. Memorias del XXIX Congreso Nacional de Genética Humana. SLP, nov. 2004.
4. Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. J Med Genet 2002;39:217-220.
5. Korenberg JR. Toward a molecular understanding of Down syndrome. In: Epstein CJ (de) The phenotypic mapping of Down syndrome and other aneuploid conditions. John Wiley & Sons, NY:1993:87.
6. De Grouchy J, Turleau C. Clinical atlas of human chromosomes. John Wiley & Sons, NY: 1994:336-349.
7. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: The genesis of Human Aneuploidy. Nature Reviews. 2001;2:280-291.
8. Antonarakis SE, Lewis JG, Adelsberger PA, Petersen MB, Schinzel AA, Binkert F, Schmid W, Pangalos C, Raoul O, Chakravarti A, Hafez M, Cohen MM, Roulston D, Schwartz S, Mikkelsen M, Tranebjaerg L, Greenberg F, Hoar DI, Rudd NL, Warren AC, Metaxotou C, Bartsocas C. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. New Eng J Med 1991; 324:872.
9. Verma RS, Babu A. Human Chromosomes. Manual of basic techniques. Pergamon Press, Inc, 1989.
10. Therman E, Susman M. Human chromosomes. Structure, behavior, and effects. 3rd ed. Springer-Verlag. 1993.
11. Valle Y, Hernández G, Barajas-Barajas LO, Vazquez-Herrera JA, Ortiz R, Padilla-Gutiérrez JR, Quintero-Ramos A, Rodarte K, Olivares N, Rivas F. Origen meiótico y parental del cromosoma 21 extra en niños con trisomía 21 regular. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44:463-468.
12. Sambrook J, Russell DW. 2001. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Ed. 3, Cold Spring Harbor, NY, US: Cold Spring Harbor Laboratory. Tomo 1: pp. 5.4-5.9, 5.14-5.16, 5.40, 6.4-6.11, 7.83; Tomo 2: pp. 8.46-8.48 y Tomo 3: pp. A4.9, A8.9, A8.12, A8.20, A9.3-A9.8, A12.3-A12.15.
13. Gustincich S, Carmici P, Del Sal G. A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. Biotechniques 1991;11:74
14. C.B.S. Scientific. 2001. Adjustable Slab Gel Systems: Instruction Manual. C.B.S Scientific Company, Inc., CA, US.
15. Sanguinetti CJ, Dias-Neto E, Simpson AJ. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrilamide gels. Biotechniques 1994;17:914-921.
16. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Citogenética clínica: principios generales y anomalías autosómicas. En: Masson, editor. Genética en Medicina. 4.ª ed. Barcelona: Masson, 1996; p. 191-218.
17. Nucaro AL, Cao A, Faedda A, Crisponi G. Trisomy 8 mosaicism in a patient born to a mother with 47 XXX. American Journal of Medical Genetics 2003; 119A: 85-86.
18. Singer J, Sachdeva S, Smith GF, Hsia DY. Triple X female and a Down's syndrome offspring. J Med Genet 1972;9:238-239.
19. Ancharya G, Jonsrud C, Van der Hagen CB, Maltau JM. Prenatal diagnosis of fetal hydrops associated with Down's syndrome in a 40-year-old woman with a mosaic Turner's karyotype (45,X/47,XXX). Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:773-774.
20. Hennebicq S, Pelletier R, Bergues U, Rousseaux S. Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. The Lancet 2001;357:2104-2105.
21. Al Awadi SA, Naguib KK, Bastaki L, Gorda S, Mohammed FM, Albulhasan SJ, Al-Ateeqi WA, Krishna Murthy DS. Down syndrome in Kuwait: Recurrent familiar trisomy 21 in sibs. Down syndrome research and practice 1998; 5: 131-137.



**Material Médico
Especializado de
Sinaloa, S.A.**

"SU SALUD ES NUESTRO OBJETIVO"

MATERIAL PARA INTERVENCIONISMO CARDIOVASCULAR

MARCAPASOS Y TODO EN GASTROENTEROLOGÍA ENDOSCÓPICA

Granados 26 Nte. Entre Blvd. Madero y Colón. Culiacán, Sinaloa.

Tel/Fax: 713 52 30 / 715 52 24

Cel: 044 (667) 996 97 57