

Mosaicismo 47,XXY/48,XXXY/49,XXXXY con Hiperplasia Suprarrenal Congénita

Dr. Ernesto Dueñas Arias², Clara Ibet Juárez Vázquez¹, Luis Manuel Martínez Domínguez¹

¹ Estudiantes de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa

² Médico genetista adscrito al Hospital Pediátrico de Sinaloa.

RESUMEN:

El Síndrome de Klinefelter es una de las cromosopatías más frecuentes (1/500 recién nacidos vivos varones), y la principal causa de hipogonadismo hipergonadotrófico. En la mayor parte de casos la aberración cromosómica responsable es 47 XXY, causada por un proceso de disyunción meiótica anormal. Se caracteriza por presentar hábitos eunocoides, microorquidea, azoospermia y ginecomastia. La hiperplasia suprarrenal congénita es un padecimiento autosómico recesivo, causada por la deficiencia de una de las enzimas implicadas en la biosíntesis del cortisol. Las niñas afectadas muestran genitales ambiguos en tanto que los varones desarrollan pubertad precoz.

CASO CLÍNICO: lactante masculino de 5 días de vida extrauterina, al nacimiento el apgar fue de 8/9; pesó 2,000 g. y talla 47 cm; fue hospitalizado por genitales ambiguos y probable síndrome de Turner; el cual es atendido debido a características dismórficas como hipertelorismo, desplazamiento del canto interno, micrognatia, cuello corto, puente nasal deprimido, implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, cuello y tórax cortos, abdomen globoso, clinodactilia de 4to y 5to dedo de ambas manos, micropene, hipospadia, hiperpigmentación de genitales, escroto con rafe medio, testículo derecho en bolsa escrotal y criptorquidia del lado izquierdo. se solicitó interconsulta con la especialidad de genética para descartar cromosopatía. la 17-oh-progesterona por método de elisa fue de 17.2 ng/ml, y androstenediona de 15.5 ng/ml las cuales están muy elevadas. también se cuantificó testosterona de 10.3 mg/dl. en ultrasonido transfontanelar se encontró imagen quística supratentorial. en la ecografía se encontró persistencia del conducto arterioso, foramen oval permeable, concordancia auriculoventricular y ventriculoauricular. se le realizó un cariotipo en el cual apareció una variante del síndrome de Klinefelter 49xxxxy, conjuntamente con el desarrollo de hiperplasia suprarrenal congénita.

CONCLUSIONES: Paciente masculino presentando dos patologías que convergen hacia una alteración de la diferenciación sexual. Dicha asociación se ha reportado previamente en una sola ocasión en el ámbito mundial. Este mosaicismo de triple línea polisómica representa el segundo caso descrito en la literatura médica.

PALABRAS CLAVES: 47, XXY, Síndrome de Klinefelter, Hiperplasia suprarrenal, mosaicismo

INTRODUCCIÓN

En 1942 Klinefelter, Reifenstein y Albright establecieron las características del Síndrome de Klinefelter al describir a 9 individuos fenotípicamente masculinos quienes presentaron ginecomastia, azoospermia, aparición de poco vello facial y corporal, testículos pequeños y excreción elevada de gonadotropinas urinarias. Actualmente esta alteración cromosómica es la más frecuente, afecta al 0.2% de los neonatos varones vivos, existen variantes en el complemento cromosómico que van de la mano con el aumento del retraso mental, así podemos encontrar mosaicos hasta con un cariotipo de 49, XXXXY con más alteraciones dismórficas. La

Hiperplasia Suprarrenal Congénita es una enfermedad metabólica que se hereda con un patrón mendeliano autosómico recesivo; se caracteriza por la disminución o ausencia en la actividad de una de las cinco enzimas involucradas en la síntesis del cortisol en la corteza suprarrenal. Cada una de las fallas enzimáticas origina alteraciones hormonales y síntomas característicos. Las manifestaciones clínicas asociadas son genitales ambiguos, hiperpigmentación escrotal, voz grave, crecimiento excesivo de vello púbico y axilar, pene agrandado y testículos pequeños.

El síndrome de Klinefelter (SK) es una forma de hipogonadismo masculino debido a esclerohialinosis testicular con atrofia, azoospermia,

ginecomastia, producción deficiente de testosterona y niveles elevados de gonadotropinas^{1,2}. El SK fue la primera anomalía de los cromosomas sexuales reportada³. Fue descubierto en 1942 por Klinefelter y colaboradores quienes estudiaron nueve varones con: ginecomastia, microorquidia, azoospermia y niveles elevados de gonadotropinas^{1,3}. Ellos sugirieron que el defecto primario estaba localizado en las células de Sertoli y propusieron la deficiencia de una hormona testicular que regulaba la concentración de las gonadotropinas hipofisarias a la que llamaron hormona X o inhibina. En 1956, Jacobs y Strong demostraron la presencia de corpúsculo de Barr en pacientes con SK y en 1959 se identificó que el cariotipo de un sujeto con la enfermedad, era 47, XXY. De esta manera se estableció que la presencia de un cromosoma X extra es el factor etiológico fundamental del padecimiento¹. La tasa de incidencia es de 1 de 500 recién nacidos varones vivos^{1,5,12}.

El síndrome ocurre solo en varones y en aproximadamente la mitad de los casos se debe a la no-disyunción en primera división meiótica paterna y el resto se debe a la primera o segunda división meiótica materna^{1,4}. La anomalía cromosómica puede originarse también por un error durante las divisiones mitóticas de cigoto, produciéndose así los casos de mosaicismo⁴. Los afectados presentan un X supernumerario, lo que conduce a falla testicular primaria con infertilidad e hipoandrogenismo¹. El 75% de los individuos con Klinefelter es con cariotipo 47,XXY³, el 20% son mosaico siendo el más frecuente 46 XY/47 XXY. Otras variantes son 48 XXYY, 48 XXXY y 49 XXXXY en el 5% de los casos es la variedad más severa^{2,5}.

La edad materna avanzada parece jugar un papel importante en la predisposición a padecer esta cromosopatía¹ debido a que se incrementa la probabilidad de la no disyunción del cromosoma X con la edad². Entre los 12 y 14 años de edad en los sujetos 47, XXY, las concentraciones de las gonadotropinas se incrementan y la testosterona permanece en límites inferiores para la edad. Después de la pubertad se aprecia hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos los cuales son cambios histológicos característicos del síndrome y que originan disminución del volumen testicular y aumento de su consistencia. Además se observa ausencia de células germinales e hiperplasia y agregación de las células de Leyding, como respuesta a hiperestimulación por la LH. Por otra parte, la

pérdida de túbulos seminíferos y células de Sertoli produce un aumento en las cifras de inhibina B, el factor regulador de FSH.

La ausencia de espermatogénesis en este síndrome, es secundario a la presencia de cromosomas X supernumerarios que se mantienen activos durante la gametogénesis¹. Fenotípicamente son individuos altos y delgados, con extremidades inferiores largas y genitales externos pequeños, hallazgos encontrados en la pubertad y en la edad adulta². Los individuos con SK son infértiles. Sin embargo pueden reproducirse mediante tecnología reproductiva moderna como inyección intracitoplásmica de espermia y estimulación testicular fina³.

En las variantes de Síndrome de Klinefelter que tienen más de 2 cromosomas X el fenotipo es más anormal. Se ha encontrado parecido sorprendente entre individuos 49, XXXXY y las personas con síndrome de Down^{2,6,13}. En la pubertad presentan rasgos eunucoides, ginecomastia y testículos pequeños. Los adultos son evaluados por infertilidad o cáncer de mama. Otras de las manifestaciones son clinodactilia del quinto dedo de la mano y escaso vello corporal. Puede aparecer enfermedad varicosa y úlceras en las extremidades resultado de estasis venosa⁵. La incidencia de carcinoma de mama en la población general de hombres es de 1 en 10 000, mientras que en pacientes con SK la incidencia es 20 veces mayor¹¹. El carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico observado con mayor frecuencia¹.

Existe un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como diabetes, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide, tiroiditis y lupus eritematoso. Se ha observado con gran frecuencia anomalías en el aprendizaje y deficiencias en el control de los impulsos. El aprovechamiento escolar es bajo, con anomalías en el lenguaje, memoria y la atención; y el coeficiente intelectual de estos sujetos es entre 10 y 15 puntos menores al de sus hermanos normales. A mayor número de cromosomas X supernumerarios mayor incidencia de retraso mental y malformaciones congénitas. Las alteraciones psiquiátricas como depresión y ansiedad son comunes¹. Los análisis citogenéticos son necesarios para hacer el diagnóstico definitivo mediante el análisis de las bandas GTG³, encontrando incremento en el número de cromosomas X. El análisis se hace de sangre periférica o líquido amniótico, por medio de cariotipo el cual es el

estándar de oro^{1,2,7}. También se puede confirmar el diagnóstico el demostrar una cromatina sexual positiva en el frotis de mucosa oral⁷. Un estudio necesario para poder estimar la proporción de líneas celulares es sin duda el FISH (Hibridación Fluorescente In Vitro) usando la prueba dual de color X/Y^{3,14}.

El tratamiento consiste en consejo genético, terapia psicológica y sustitución hormonal con enantato de testosterona intramuscular que este debe iniciarse alrededor de los 12 años, para que se presenten los cambios puberales a la edad fisiológicas^{1,2,7} y ayuda a prevenir el desarrollo de ginecomastia. El tratamiento debe ser monitorizado para individualizar la dosis, y vigilar posibles efectos secundarios como hipercolesterolemia y poliglobulia².

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) se refiere a un grupo de enfermedades cuya causa es un déficit en la biosíntesis de cortisol por deficiencias enzimáticas⁶. Este desorden fue documentado en 1865 por DeCrecchio al realizarse una autopsia observó a un paciente con pene y sin testículos, al cual en la disección se encontró genitales femeninos e hipertrofia de las glándulas suprarrenales. La falla de la inhibición de la retroalimentación y el desarrollo del tratamiento efectivo con cortisona, fue reportado por Wilkins y colaboradores en 1950⁸. Los distintos tipos de síndrome adrenogenital son heredados como enfermedades autosómicas recesivas^{4,6,7}.

La HSC se clasifica en dos grandes grupos: un primer grupo en el que el déficit de 21-hidroxilasa, 11-beta hidroxilasa y de aldosterona que sólo afectan a la biosíntesis suprarrenal; y un segundo grupo en el que el déficit de desmolasa, 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa y 17 alfa-hidroxilasa que afecta la biosíntesis de las hormonas sexuales, del cortisol y de la aldosterona. El punto común a todas ellas tiene como resultante la suspensión del retrocontrol negativo ejercido por el cortisol sobre la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). La ruptura del asa de retrocontrol produce una hipersecreción de ACTH, causa directa de la hipertrofia de las glándulas suprarrenales, y que había sido ya evidenciada en autopsias desde el siglo XIX. Aunque el proceso fundamental es el déficit en la producción de cortisol, el bloqueo enzimático implica una disminución en la síntesis de las hormonas situadas por debajo en la cadena metabólica y un incremento de los metabolitos precursores según la

enzima afectada. Ello tendrá consecuencias ligadas a la ausencia de la hormona activa y en primer lugar signos de insuficiencia suprarrenal⁶. Debido al bloqueo en la síntesis de estas hormonas, se presenta una "retroalimentación" anómala y los esteroides son "desviados" para convertirse en andrógenos (2). El déficit de 21-hidroxilasa es la forma más frecuente de HSC (>90 %), con una incidencia entre 1:10 000 y 1:15 000 de la población en general^{4,6,7}. Es un desorden resultado de variación genética en el mismo locus del cromosoma 6⁸. Es la forma más común de pseudohermafroditismo femenino. Por esta razón y por el riesgo de muerte en infantes con escasez de glucocorticoides, una niña con genitales ambiguos o genitales aparentemente masculinos debería considerarse HSC hasta no demostrar lo contrario⁸.

La falla en la acción de esta enzima conduce a menor síntesis de cortisol, sobreestimulación crónica suprarrenal y consiguiente hipersecreción de precursores. Entre ellos están los compuestos androgénicos que causan ambigüedad de los genitales externos en productos femeninos y después, crecimiento estructural y maduración esquelética acelerados con virilización progresiva en ambos sexos. En ocasiones induce pubertad precoz verdadera⁷. Pueden afectarse varones y mujeres, pero en los varones rara vez se diagnostica al nacimiento a menos que tengan genitales ambiguos. Se caracterizan por la pérdida de sal y manifiestan crisis suprarrenal, se identifican durante la selección de recién nacidos que están en riesgo debido a que tienen un hermano afectado⁴. En los recién nacidos femeninos con este trastorno, hay cliteromegalia y tiene la abertura de la uretra en la base que simula genitales ambiguos; las estructuras internas del tracto reproductor son normales.

Al avanzar en edad, se produce la masculinización de algunos de sus rasgos, como engrosamiento de la voz, la aparición de vello facial y amenorrea. En recién nacidos masculinos no se presenta ninguna anomalía aparente, pero mucho antes de que ocurra normalmente la pubertad, el niño se vuelve cada vez más muscular, se agranda el pene, aparece el vello púbico y la voz se vuelve más grave. Los varones afectados parecen iniciar una pubertad prematura entre los 2 y 3 años de edad. Algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita son más severas y ocasionan crisis suprarrenal en el recién nacido debido a la pérdida de sal. En esta forma de hiperplasia adrenogenital donde se pierde sal, los recién nacidos desarrollan síntomas poco después

de nacer. Por lo general estos síntomas son: vómito, deshidratación, cambios electrolíticos y arritmias cardíacas. De no tratarse esta condición, el bebé puede morir entre 1 a 6 semanas después de haber nacido. La tasa de afectación es de 1 de 10.000 a 18.000 niños que nacen con HSC.

En los exámenes de laboratorio se pueden encontrar: disminución de aldosterona y cortisol en sangre, 17-cetosteroides en orina elevados, 17-hidroxicorticoesteroides en orina normal o bajos y 17-hidroxiprogesterona en sangre elevada. También se realiza una radiografía ósea en la que se observa mayor crecimiento óseo en comparación con la edad cronológica. Se encuentran niveles anormales de electrolitos séricos. El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles hormonales, este consiste en reemplazo de cortisol como dexametasona e hidrocortisona^{7,9,10}.

En un niño de cuatro años de edad con micropene, testículos pequeños y firmes se encontró que tenía un mosaicismo XX/XXXY/XXXXY. Su crecimiento y desarrollo fueron normales excepto por el retraso al hablar. Su coeficiente intelectual fue normal, explicado esto por la presencia de una línea celular XY encontrada en fibroblastos de piel y en tejido testicular. La mayoría de los casos de SK son diagnosticados después de la pubertad. Zollinger reportó que el micropene rara vez se presentaba en cariotipo XXY, moderadamente en XXXY, y constantemente en XXXXY¹⁵.

Se ha descrito un solo caso de HSC asociada al SK; en dicho reporte se describió a un joven japonés en el cual fue diagnosticada la deficiencia de 21-Hidroxilasa al nacimiento pero que no fue tratado hasta los 10 años. Recibió esteroides orales después del diagnóstico, pero la madre detuvo la administración por temor a efectos adversos; el niño no fue tratado hasta después de los 10 años; mientras tanto mostró acelerado crecimiento somático con precocidad sexual a la edad de 9 años. Dicho crecimiento se estancó cuando alcanzó una estatura máxima de 149 cms. La precocidad sexual se manifestó con cambio en la voz a los 7 años, aparición de vello púbico y axilar a la edad de 9 años; en la primera visita a la clínica, después de los 10 años, se confirmó el diagnóstico de HSC por la elevación de las siguientes hormonas: adrenocorticotrópica, desoxicorticosterona, corticosterona, aldosterona, 17-OH progesterona, desoxicortisol, dehidroepiandrosterona, androstenediona, testosterona y cortisol normal.

A la exploración física se descubrieron testículos pequeños y firmes con volumen de 5 ml, hiperpigmentación escrotal y desproporción en la longitud de brazos comparada con la de las piernas; se le realizó una tomografía computarizada abdominal la cual reveló la presencia de hiperplasia adrenal bilateral; se le realizó una radiografía de manos la que demostró una edad ósea de 18 años de edad, acelerada maduración del esqueleto con cierre prematuro de las epífisis, lo cual explica la causa de bajo crecimiento; un examen cromosómico y una biopsia testicular revelaron SK variedad 47, XXY en conjunto con la HSC. Los resultados clínicos y microscópicos de testículos, y la longitud de brazos es atribuible al SK. Por otro lado la estatura corta, la generalizada hiperpigmentación cutánea, vello púbico y axilar atribuidos a un exceso de andrógenos, describen a la HSC. La asociación de estas dos patologías no había sido reportada antes, y este representa el primer caso en la literatura médica, así se sugirió que dicha asociación es simple coincidencia¹⁶.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Enfermedad actual:

Neonato masculino de 5 horas de vida extrauterina, referido de clínica particular al Hospital Pediátrico de Sinaloa el 20 de Diciembre del 2004. Ingresó por alteración congénita de genitales, con características dismórficas, se estudia por probable síndrome de Turner.

Historia Perinatal:

Prenatal: madre de 19 años con aparente buen estado de salud, G2, P1, A0, C1, neonato producto de la gesta 2, la cual acudió a control prenatal cada 2 o 3 meses. Refiere haber tomado multi-vitámicos y paracetamol.

Natal: producto hipotrófico de 39 semanas de gestación, obtenido por cesárea por alteraciones en el ritmo cardíaco y falta de crecimiento en las últimas 3 semanas de gestación y aumento de líquido amniótico sin llegar a ser anormal, atendido en el Centro Médico de la Mujer del Noroeste; anestesia tipo bloqueo caudal; peso al nacer fue de 2,000 g., respiró y lloró espontáneamente al nacer y se mantuvo en incubadora para observación.

Neonatal: Apgar de 8/9; 2,000 g. de peso y talla de 47 cm.; perímetro cefálico 33cm; coloración rosada; malformaciones congénitas de órganos genitales; alimentación enteral; y estancia intrahospitalaria de 5 días.

Crecimiento y desarrollo:

Talla 47 cm.; enderezamiento de cabeza y extremidades; y reflejos de prehensión, moro, y nociceptivo presentes.

Nutrición:

Primeros 5 días alimentación enteral con fórmula sustitutiva (20mgs cada 2 horas por sonda orogástrica); se inicia alimentación al seno materno el día 25 de diciembre del 2004.

Inmunizaciones:

Se aplicó BCG y primera dosis de Sabin al nacer.

Historia familiar social:

Madre: 19 años de edad; escolaridad preparatoria; ama de casa; aparente buen estado de salud. *Padre:* de 27 años de edad; escolaridad preparatoria; empleado; aparente buen estado de salud. *Hermano:* aparentemente sano. Vivienda con piso y techo de cemento, cuenta con los servicios básicos de agua potable, energía eléctrica y drenaje.

Examen físico:

Signos vitales: frecuencia respiratoria 60/minuto, frecuencia cardíaca 150/minuto, temperatura 36.7° C.

Somatometría: talla 47cm; peso 2,000 g.; perímetro cefálico 37cm. Resto sin datos.

Fenotipo:

Paciente tranquilo bien hidratado, normocéfalo, pelo y pabellones auriculares de implantación baja, hipertelorismo, desplazamiento del canto interno, puente nasal deprimido, micrognatia, cuello y tórax cortos, abdomen globoso, clinodactilia en 4to y 5to dedos de ambas manos, genitales hiperpigmentados, micropene, hipospadias, escroto con rafe medio, testículo derecho en bolsa escrotal y criptorquidia del lado izquierdo.

Exámenes de laboratorio:

El 21 de diciembre del 2004 *Biometría Hemática:* glóbulos blancos de 19.3 k/uL, linfocitos de 2.4 k/uL, granulocitos de 15.1 k/uL, glóbulos rojos de 5.04 m/ μ L, hemoglobina de 16.0 g/dL, hematocrito de 48.5%, RDW de 19.0 %, plaquetas de 209,000/ μ L; el 22-Dic-04 *Bioquímica clínica:* testosterona de 10.3 A mg/dL, bilirrubina directa

de 0.34 A mg/dL, bilirrubina indirecta de 10.74 A mg/dl; el 22-Dic-04 *Electrolitos:* Na de 136.9 mmol/L, K 4.55 mmol/L, Cl de 105.5 mmol/L; el 23-Dic-04 *Androstenediona* de 5.3 ng/ml; el 23-Dic-04 y el 6-Enero-05 *17-OH-Progesterona* de 9.0 ng/ml y 17.2 ng/ml respectivamente; el 6-Enero-05 *Androstenediona* de 15.5 ng/ml; el 25-Dic-04 *Pruebas de funcionamiento renal:* calcio de 1.5 mg %, fósforo de 34.1 mg %; y el 25-Dic-04 *Electrolitos urinarios:* Na de 10 mmol/L, K de 5.96 mmol/L y Cl de 38.3 mmol/L.

Estudios de imagen:

El 21-Dic-04 se realizó *Ultrasonido transfontanelar:* se observa imagen quística supratentorial tabicada de 24 por 17 mm; el día 22-Dic-04 *Ultrasonido abdominal:* no se observó útero, ovarios, canal vaginal o testículos; el 22-Dic-04 *Ecocardiografía:* se encontró concordancia AV y VA, foramen oval permeable, persistencia del conducto arterioso de 1.6mm con flujo bidireccional.

Cariotipo:

Se analizaron 50 metafases con técnica de bandeado GTG y se encontró mosaicismo de 47,XXY/48,XXXXY/49XXXXXY (Ver figura 1).

Diagnóstico diferencial:

Se hizo diagnóstico diferencial con El Síndrome de Kallmann el cual se descarta debido a que es un hipogonadismo hipogonadotrópico caracterizado por la ausencia de FSH y LH. Además, clínicamente presentan anosmia, criptorquidia, atrofia testicular, microorquidia y en ocasiones paladar hendido, convulsiones cerebelosas, cortedad del cuarto metacarpiano y anomalías cardíacas. Además el Síndrome de Kallmann es un trastorno hereditario que puede ser ligado al cromosoma X, autosómico dominante o autosómico recesivo.

El Síndrome de Noonan es otra patología con la que se hizo diagnóstico diferencial. Este clínicamente se caracteriza por: hipertelorismo, leve ptosis palpebral, implantación baja del pelo en la nuca, orejas dismórficas, tórax ancho, posible estenosis pulmonar, edemas en pies, uñas hipoplásicas, talla baja, cúbitus valgus, criptorquidia y cariotipo 46, XY. Se transmite por patrón autosómico dominante. Por lo cual se descarta.

Los pacientes con el síndrome del Varón XX, desde el punto de vista tanto fenotípico como hormonal, se parecen a los portadores de un cariotipo 47, XXY, excepto en que la talla suele ser

corta y el desarrollo intelectual es normal, por lo cual también se descarta.

DISCUSIÓN

El SK y la HSC son patologías genéticas que se caracterizan por afectar órganos sexuales externos. El SK es el hipogonadismo hipergonadotrópico más frecuente. Se debe a la falta en la disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera o segunda división meiótica o por no disyunción mitótica durante o después de la fertilización. Se caracteriza por atrofia testicular, hipoplasia escrotal, criptorquidia, sinostosis radiocubital, cuello corto, micrognatia, hipertelorismo, epicanto, clinodactilia, micropene, genitales ambiguos y cardiopatías congénitas. El diagnóstico se establece por medio de estudio citogenético.

La HSC es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo, se caracteriza por genitales ambiguos, aparición temprana de vello axilar y púbico, voz grave, musculatura desarrollada, pene agrandado y testículos pequeños. En el presente reporte se encontró 17-hidroxiprogesterona elevada, diagnosticándose HSC.

El SK es una alteración cromosómica con una alta prevalencia, sobre todo la variedad 47,XXY. Sin embargo en este caso encontramos la presencia de mosaicismos 47,XXY/48,XXXY/49,XXXXY siendo esta la variedad más rara. Las manifestaciones clínicas encontradas en el paciente como genitales ambiguos, se pueden confundir con otra disgenesia gonadal congénita, como Síndrome de Kallmann o la HSC; por lo tanto debemos poner énfasis en la presencia de otras manifestaciones clínicas para poder realizar una diferenciación diagnóstica y así respaldarnos con el cariotipo. Se descartaron otros trastornos que en ocasiones presentan características clínicas sobrepuestas con respecto a la variante del SK que aquí describimos.

Este caso representa la coexistencia de dos trastornos genéticos cuyas manifestaciones fenotípicas se sobreponen entre sí. Esta asociación representa el primer caso en nuestro país y por la variante de mosaicismo del SK, el primer caso en el mundo.

Reforzaría el diagnóstico de SK, un estudio radiográfico de miembros superiores buscando sinostosis radiocubital, esto sumado al estudio molecular del gen de la 21-hidroxilasa, determinación del estado heterocigoto en los padres, y estimar la proporción de líneas celulares mediante FISH, entonces se confirmaría el diagnóstico con una

evidencia más firme. Será interesante seguir este caso para observar la reacción del organismo ante ambas patologías, ya que la HSC es hiperandrogénica y el SK es hipoandrogénico. La coexistencia de dichas patologías es solo coincidencia, dado que ambas, aisladamente, son enfermedades muy comunes y lo que sorprende es que solo exista un caso reportado de dicha asociación. Por último, al confirmar el diagnóstico se debe de dar apoyo multidisciplinario, pero sobre todo apoyo psicológico.

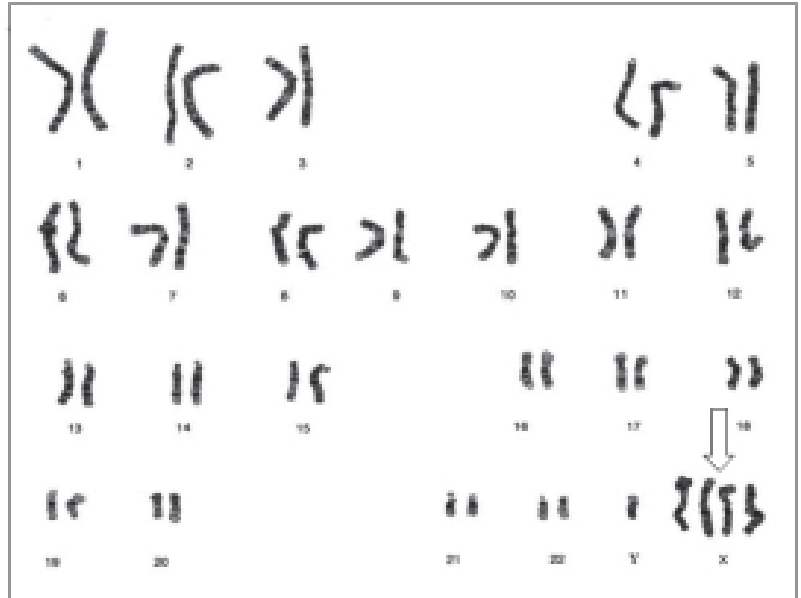


Figura 1. Cariotipo que demuestra mosaicismo de 47,XXY/48,XXXY/49,XXXXY.



Figura 2. Paciente masculino de 5 días de VEU. Diagnóstico de Síndrome de Klinefelter con Hiperplasia Suprarrenal Congénita.



Figura 3. En la exploración se observó hipertelorismo, epicantero interno, micrognatia, puente nasal deprimido y cuello corto.



Figura 4. Se observó clinodactilia de 4to y 5to dedos de ambas manos.



Figura 5. Genitales ambiguos

REFERENCIAS

1. Guizar J. Genética Clínica: Diagnóstico Y Manejo De Las Enfermedades Hereditarias. Manual Moderno, Tercera Edición, 2001; Páginas 145-149.
2. Lopez M. Syndrome Klinefelter. 1998 ; Pediatrics; Páginas: 49-51
3. Mark H. Bai H. Sotomayor E. Et Al. A Variant Klinefelter Syndrome Patient With An XXY/XX/XY Karyotype Studied By GTG-Banding And Fluorescence In Situ Hybridization. Experimental And Molecular Pathology Diciembre 1999; Vol.67, Paginas: 50-56.
4. Greenspan F. Endocrinología Básica Y Clínica .Editorial Manual Moderno, Segunda Edición, 1993; Páginas 452-455.
5. Visootsak J., Graham J. Klinefelter Syndrome And Its Variants .Orphanet Encyclopedia, Marzo 2003; Páginas 55-60.
6. Abdenur J. E., Aguilarb E., Albiach M. V., Et Al. Tratado De Endocrinología Pediátrica .Editorial Mcgraw-Hill Interamericana, Tercera Edición, 2002; Páginas 757-779, 970-1005.
7. Flores F., Cabeza A., Calarco E. Endocrinología. Méndez Editores, Cuarta Edición, 2001; Páginas 249-297, 229-238.
8. Nyhan W., Sakati N. Diagnostic Recognition Of Genetic Disease .Editorial Lea & Febiger, 1987; Páginas 429-440.
9. Wilson K., Foster E., Kronerberg A. Williams Textbook Of Endocrinology. Interamericana Macgraw Hill, Novena Edición, 1998; Páginas 843-844, 1331-1337.
10. Harrison C., Braunwall E., Hauser S., Et Al. Principios De Medicina Interna. Mc Graw Hill, Décimo Quinta Edición, 2001; Páginas 2542-2544.
11. Bojesen A., Juul S., Birkebæk N., Gravholt C. Increased Mortality In Klinefelter Syndrome. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism Edición 89, 2004; Páginas 3830-3834.
12. Grace R. Klinefelter's Syndrome: A Late Diagnosis. Editorial Lancet Julio 17 2004; Página 284.
13. Hamamy A., Dahoun S. Parental Decisions Following The Prenatal Diagnosis Of Sex Chromosome Abnormalities. European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology Diciembre 2003 Vol 116; Páginas 58-62.
14. Abdelmoula N., Amouri A., Portnoi M., Et Al. Cytogenetics And Fluorescence In Situ Hybridization Assessment Of Sex-Chromosome Mosaicism In Klinefelter's Syndrome Annales De Génétique Septiembre 2004 Vol 47; Paginas 163-175.
15. Kardon N., Beratis N., Hsu L., Et Al. 47, XXY/48, XXXY/49, XXXXY Mosaicism In A 4-Year-Old Child. American Journal Disease Child August 1971, Vol 122; Páginas 160-162.
16. Yamagushi T., Abe H., Kuwano T., Sugimoto T. Congenital Adrenal Hyperplasia With 47, XXY Klinefelter Syndrome. Experimental And Clinical Endocrinology 1994, Vol 102; Páginas 348-350.

LA NANOTECNOLOGÍA SE INCORPORA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Una nueva terapia con láser desarrollada en la Universidad de Stanford (EEUU) ha permitido matar las células cancerosas respetando a las sanas. Aunque se encuentra en fases muy iniciales de experimentación, los investigadores se han apresurado a patentarla y parece una opción prometedora, ya que podría aplicarse sobre los tumores sin necesidad de cirugía.

Uno de los inconvenientes de la quimioterapia convencional es su capacidad para lesionar tanto a las células malignas como a las normales, de ahí muchos de sus efectos secundarios más frecuentes, como la caída del pelo o la bajada de defensas. Por eso, cualquier nueva modalidad de tratamiento del cáncer que sea capaz de **lesionar selectivamente** al tumor, respetando el tejido sano, sería tremendamente útil en la lucha contra esta enfermedad.

El trabajo que han realizado en Stanford emplea nanotecnología, es decir, dispositivos microscópicos miles de veces más pequeños que una célula. En concreto, se han utilizado nanotubos de carbono y se ha aprovechado su capacidad para calentarse cuando son **expuestos a la luz de un láser**.

En experimentos iniciales se comprobó cómo una solución líquida que contuviese estos nanotubos se calentaba hasta los 70 grados centígrados en menos de dos minutos cuando se exponía a un rayo de luz láser cercano al infrarrojo. Este tipo de radiación es totalmente inocua para el tejido humano y el calor que generan los nanotubos es suficiente como para matar a una célula que los contenga.

Calentar las células cancerosas

El siguiente paso, que se publica ahora en la revista 'Proceedings of the Nacional Academy of Sciences', ha sido introducir estos nanotubos dentro de las células malignas, pero no en las sanas.

Para ello se ha aprovechado que las células tumorales poseen una gran cantidad de receptores de folato en su superficie externa. Esta sustancia es un tipo de vitamina consumida con avidez por las neoplasias, una diferencia importante con respecto al resto de tejidos sanos del organismo.

Al recubrir los nanotubos de carbono con folato se consiguió que las propias células malignas lo incorporasen a su interior, algo que no ocurrió con las células sanas. Un sistema que los autores comparan con la introducción de **un caballo de Troya en el fortín del enemigo**.

La exposición al láser del líquido que contenía células malignas cargadas de nanotubos y células sanas que no los habían captado permitió 'matar' a las primeras rápidamente por calor. El resto, por el contrario, no se vieron afectadas.

Tan sólo el primer paso

Según afirma Hongjie Dai, profesor asociado de Química en la Universidad de Stanford (EEUU) y uno de los autores del trabajo, "el folato es sólo un modelo experimental. Existen en realidad modos más interesantes de hacer **que el tumor capte los nanotubos** respetando al tejido sano, como por ejemplo anticuerpos dirigidos contra elementos específicos de la neoplasia".

En concreto, estos autores ya han comenzado a trabajar con un modelo experimental de linfoma (un tipo de cáncer de las células de la sangre) en ratas para comprobar si mediante **la simple exposición de la piel del ratón a la luz láser**, son capaces de matar células cancerosas una vez han incorporado los nanotubos de carbono.

Otra posibilidad es la inyección directa en el tumor, por ejemplo en la mama, que sería luego expuesta a la luz cercana al infrarrojo lo que destruiría el tejido. Este método tan sencillo podría potencialmente eliminar los largos ciclos de 'quimio' y radioterapia que padecen estas mujeres, afirman los investigadores.

fuentes: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/08/02/oncologia/1123003248.html>