

# Síndrome de Edwards mosaico con doble aneuploidia: 46, XX/47, XXX/47, XX, +18/48, XXX, +18

Luis Gómez-Valencia,<sup>(1)</sup> María de los Remedios Briceño-González,<sup>(2)</sup> Anastasia Morales-Hernández,<sup>(3)</sup> Miriam Margot Rivera-Angles,<sup>(4)</sup> Ramón Miguel Cornelio-García,<sup>(5)</sup> Ezequiel Toledo-Ocampo<sup>(6)</sup>

luigova@yahoo.com.mx

## RESUMEN

**Introducción.** Las aneuploidías se presentan cuando uno o más cromosomas, durante la meiosis materna o paterna, no experimentan la separación de sus cromátidas (no disyunción), ocasionando que resulten células con cromosomas de más (trisomía) o de menos (monosomía), constituyendo complementos cromosómicos aneuploides.

**Objetivo.** Describir el caso de una niña con doble aneuploidia, involucrando al cromosoma 18 (Síndrome de Edwards) y al cromosoma sexual X (Síndrome de Triple X), pero que además coexisten con otras líneas celulares 46, XX/47, XXX/47, XX, +18/48, XXX, +18. **Caso clínico.** Femenina de 18 meses de vida, con cráneo dolicocefalo, fontanelas de amplitud no usual, fisuras palpebrales oblicuas, antimongoloides, puente nasal aplanado, micrognatia, boca en carpa, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, sin control de cuello e hiporreflexia. **Conclusión.** Se trata de un caso con Síndrome de Edwards mosaico con doble aneuploidia.

**Palabras claves:** Síndrome de Edwards, Síndrome de XXX, doble aneuploidia, doble trisomía.

## SUMMARY

**Introduction.** Aneuploidy presents when one or more

chromosomes, during meiosis (either paternal or maternal) do not separate its chromatids (non-disjunction) resulting in cells with more (trisomy) or less (monosomy) chromosomes than the normal number.

**Objective.** To describe a case of a girl that presents with mosaicism (two different cell lines in this case double set of trisomy) one involving the 18th chromosome (**Edwards Syndrome**) the other the sexual chromosome (**Triple X Syndrome**) resulting in a mosaic of cell lines with 46, XX/47, XXX/47, XX, +18/48, XXX, +18.

**Clinical case.** Female of eighteen months of age with dolicocephaly, excessively large fontanelles, palpebral fissures, oblique and anti-mongoloid slanted, flattened nose bridge, micrognatia, carp fish mouth, low implantation of ears, short neck, no control over neck and hypoplophlectia.

**Conclusion.** A case of mosaicism secondary to a double aneuploidy (trisomy) involving chromosome X and eighteenth (**Edwards Syndrome** and **Triple X Syndrome**).

**Keywords:** *Edwards Syndrome, Triple X Syndrome, XXX Syndrome, Non-Disjunction.*

## INTRODUCCIÓN

Durante la meiosis en el proceso de gametogénesis en el padre o en la madre, o bien en la división mitótica postcigótica, ocurre la división longitudinal del centrómero y la separación

<sup>(1)</sup> Médico Geneticista, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, Profesor Investigador de la División Académica de Ciencias de la Salud, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, UJAT.

<sup>(2)</sup> Bióloga, Adscrita al Laboratorio de Citogenética, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, UJAT.

<sup>(3)</sup> Química Clínica, Profesora de Genética. Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, UJAT.

<sup>(4)</sup> Bióloga, Adscrita al Laboratorio de Citogenética, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, UJAT.

<sup>(5)</sup> Médico Anestesiólogo, Jefe de Enseñanza, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, UJAT.

<sup>(6)</sup> Médico Pediatra y epidemiólogo, Coordinador Editorial. Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, UJAT.

de las cromátidas hermanas de cada uno de los 23 pares de cromosomas, proceso al cual se le conoce como disyunción; sin embargo, existe la posibilidad de que uno o más cromosomas no experimenten la disyunción, ocasionando que resulten células con cromosomas de más (trisomía) o de menos (monosomía), constituyendo aberraciones cromosómicas en el número conocidas como aneuploidía.<sup>1</sup>

De las aneuploidías, los trastornos autosómicos más frecuentes son la trisomía 21 o **Síndrome de Down**, trisomía 18 o **Síndrome de Edwards** y la trisomía 13 o **Síndrome de Patau**, y de los gonosomas, los Síndromes de **Turner**, **Klinefelter** y triple X.<sup>2</sup> La mayoría de las pacientes con trisomía X tienen un fenotipo normal, presentando un desarrollo sexual y fertilidad normales si no existen malformaciones de genitales internos.<sup>3</sup> El diagnóstico al nacimiento de una niña con 47, XXX frecuentemente pasa desapercibido, presentando como manifestaciones clínicas bajo peso y circunferencia cefálica disminuida; en edades más tardías se puede documentar la talla baja, problemas de coordinación motora y retardo mental.<sup>4</sup>

La presencia de doble aneuploidía (dos anomalías cromosómicas) en una misma persona, es un fenómeno raro en recién nacidos vivos, pero frecuentemente observado en abortos espontáneos.<sup>5</sup> Los casos reportados de doble aneuploidía (DA) involucra autosomas y cromosomas sexuales: Doble trisomía de autosomas, trisomía de un autosoma con monosomía de sexocromosomas, y trisomía de un autosoma con trisomía de sexocromosomas.<sup>5-6</sup> Las asociaciones de **Síndromes** por aneuploidía que se han descrito incluyen los **Síndromes Edwards-Down, Down-Klinefelter, Down-Turner mosaico, Down-XXX, Patau-Klinefelter, Edwards-Turner mosaico, Edwards-XXX, Edwards-Klinefelter, Edwards-YYY.**<sup>5-7</sup> Los pacientes con DA pueden tener manifestaciones clínicas que corresponden a las distintas aberraciones cromosómicas, sin embargo, esta puede depender de la predominancia de la línea aneuploide o a los efectos combinados de ambos.<sup>7</sup>

Este trabajo tiene como objetivo informar de un caso con doble aneuploidía, involucrando al cromosoma 18 (**Síndrome de Edwards**) y al cromosoma sexual X (**Síndrome de Triple X**), y además coexisten con otras líneas celulares (46, XX/47, XXX/48, XX, +18/48, XXX, +18), y el cual parece tratarse del primer caso mosaico reportado, de acuerdo a la literatura revisada.

### PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 18 meses de vida, originaria de Palizada, Campeche, México; producto de la quinta gesta, de padres

no consanguíneos, madre de 27 años de edad y padre de 32 años, sin antecedentes de padecimiento similar en otros miembros de la familia. Sin control prenatal, obtenida por parto vaginal en su domicilio, asistida por empírica, con datos de hipoxia neonatal. Inicia su padecimiento al momento de nacer cuando los padres notan que la niña no acepta alimentación por la vía oral, motivo por el cual se desplazaron hasta un hospital comunitario de Coatzacoalcos, Veracruz, en donde fue hospitalizada 48 horas después de su nacimiento.

A la exploración física: Peso 7.200 Kg, ubicado por abajo del percentil (pc) 3, talla 49 cm, por abajo del percentil 3; cráneo braquicéfalo, fontanelas de amplitud no usual, encontrándose comunicación entre la anterior y la posterior, fisuras palpebrales oblícuas, antimongoloides, puente nasal aplanado, micrognatia, boca en carpa, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto (Fig. 1 y 2). En ambas manos la disposición de los dedos es de forma no usual, con sobreposición de los dedos 2° y 5° sobre el 3° y 4°, pliegue transversal palmar en ambas manos, clinodactilia de 5° dedo (Fig. 3). A la auscultación de región precordial con presencia de soplo sistólico grado III/IV en mesocardio irradiado al hemitórax anterior, hipotonía generalizada, sin control del cuello e hiporreflexia. La biometría hemática mostró hemoglobina de 11.6 g/dl, plaquetas de 130 000, el ultrasonido transfontanelar y abdominal sin evidencias de hemorragia intracraneana ni de malformación cerebral; hígado, vesícula biliar, vías biliares y extrahepáticas normales; bazo, páncreas, ambos riñones con sistemas pielocaliciales y vejiga normales.

**FIGURA 1.** Obsérvese la frente estrecha, hipertelorismo ocular, puente nasal aplanado, pabellones auriculares de implantación baja, rotados hacia atrás y con prominencia de antihélix, cuello corto, hipertelorismo de tetillas. En la mano izquierda se aprecia disposición no usual de los dedos, con flexión de los dedos 3° y 4°. mientras que el 1°, 2° y 5°. están sobrepuestos.



**FIGURA 2.** Perfil facial en donde se aprecia la rotación no usual del pabellón auricular izquierdo, hipoplasia de mandíbula y cuello corto.

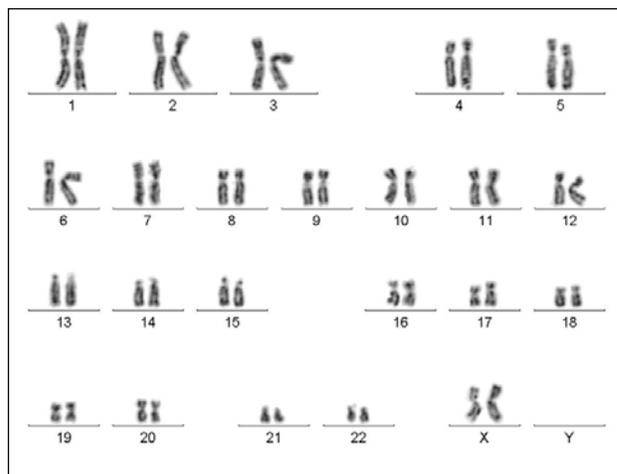


**FIGURA 3.** Boca en carpa, pecho escavado, disposición de los dedos en ambas manos de manera no usual.

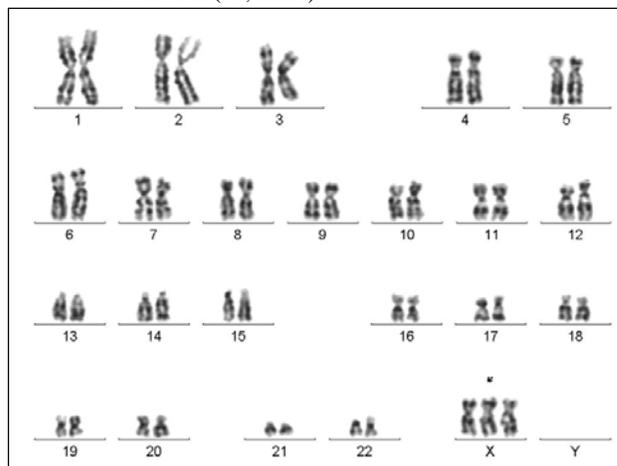


Se realizó angioTAC y ecocardiograma con los siguientes resultados: Tetralogía de fallot, comunicación interventricular de 10 mm, corto circuito derecho-izquierdo, anillo pulmonar, TAP y ramas pulmonares pequeñas, cabalgamiento de aorta de 50%, hipertrofia del ventrículo derecho, arco aórtico izquierdo sin conducto arterioso, arteria coronaria derecha cruza infundíbulo. El cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico con bandas GTG, en microscopio óptico con resolución de 1360 x 1024 píxeles y cariotipificado con el sistema de análisis de imagen para cariotipo automatizado (Microscopio Axio Imager. A1 F2 y Software Ikaros Isis Karl Zeiss MetaSystems V 5.3), mostró un complemento cromosómico de cuatro líneas celulares en 100 metafases analizadas, 46, XX/47, XXX/47, XX, +18/48, XXX, +18, en el 15%, 7%, 15% y el 63% respectivamente (Fig. 4-7).

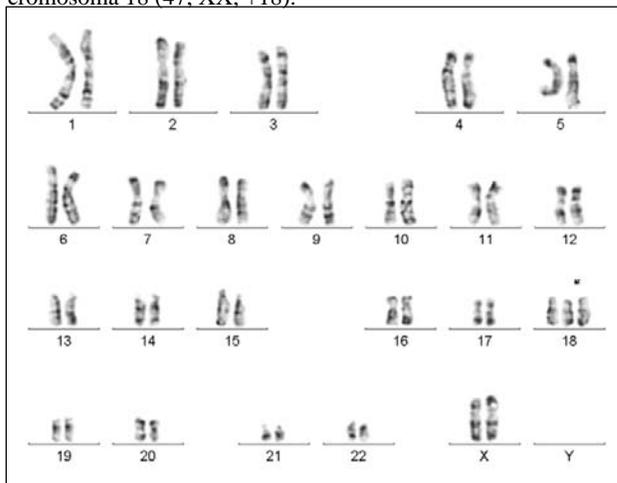
**FIGURA 4.** Cariotipo (1/4 líneas celulares) con un complemento cromosómico normal 46, XX.



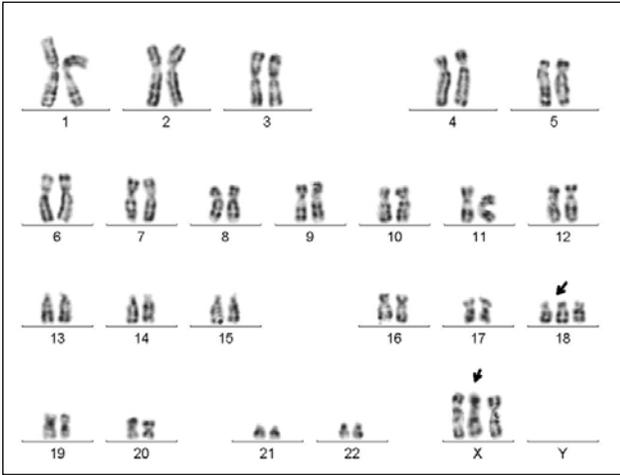
**FIGURA 5.** Cariotipo (2/4 líneas celulares) con una trisomía del cromosoma sexual X (47, XXX).



**FIGURA 6.** Cariotipo (3/4 líneas celulares) con una trisomía del cromosoma 18 (47, XX, +18).



**FIGURA 7.** Cariotipo (4/4 líneas celulares) con doble trisomía, trisomía del cromosoma sexual X, y trisomía del cromosoma 18 (48, XXX, +18).



## DISCUSIÓN

Las trisomías solas son las anomalías cromosómicas más frecuentemente identificadas en abortos espontáneos del primer trimestre (>50%).<sup>8</sup> En la mayoría de las veces, las trisomías se asocian con un cromosoma adicional perteneciente al mismo par homólogo en única línea celular (como por ejemplo la trisomía 13, trisomía 18, trisomía 21), pero también puede presentarse otros dos tipos de productos trisómicos, aquellos en que los dos cromosomas sobrantes, en única línea celular, pertenecen a pares homólogos diferentes, como por ejemplo células con 48 cromosomas y en donde hay tres cromosomas 21 y tres cromosomas 18 (doble trisomía), y por último aquellos productos que presentan dos líneas celulares, complemento cromosómico normal y complemento cromosómico con la trisomía, a lo cual se le conoce trisomía por mosaicismo.<sup>8-9</sup>

La incidencia de trisomía 18 es de 1:8,000 nacimientos y se considera que en 91% de los casos es de origen materno por alteración en la meiosis II,<sup>10</sup> mientras que la trisomía X tiene una incidencia de 1 en 1000 recién nacidas vivas, debiéndose a una no disyunción en la meiosis I materna en el 60% de los casos.<sup>3</sup> La doble trisomía es un tipo de aberración cromosómica muy rara, con un rango de frecuencia en la literatura de 0.21 a 2.28%, conduciendo a la muerte temprana después del nacimiento,<sup>8-11</sup> las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la línea aneuploide predominante o a la combinación de efectos entre ellas.<sup>12-13</sup>

Korucuoglu U y cols.,<sup>12</sup> al analizar los resultados citogenéticos (cariotipo) en productos de pérdidas gestacionales de 403 mujeres, observaron que la trisomía resultante de una sola aneuploidía fue la más frecuente (54

casos), mientras que en dos casos hallaron doble trisomía, 48, XXY, +15 y 47, XX, +7. En este mismo sentido Reddy KS y cols.,<sup>6</sup> al analizar un total de 3034 cariotipos de productos de abortos espontáneos encontraron que 22 casos correspondieron a doble trisomía, un caso con triple trisomía y un caso que compartía una trisomía y una monosomía. En todos los casos de doble trisomía los cromosomas involucrados fueron autosomas y de ellos, cuatro correspondieron a mosaicismos. Estos mismos autores mencionaron que el rango de edad de pérdida gestacional encontrado fue de 6 a 11 semanas con una media de 8.2 +/- 1.7 semanas y la edad media materna en años de 35.9 +/- 5.3.

Jaruratanasirikul S y cols.,<sup>14</sup> en una revisión de 11 casos de doble trisomía 48, XXX, +18, mencionan que las manifestaciones clínicas en estos casos coinciden con la trisomía 18, occipucio prominente, microftalmia, boca pequeña, micrognatia, pabellones auriculares malformados, defecto cardíaco congénito, entre otros datos. Rosenfeld W y cols.,<sup>15</sup> informaron del sexto caso en la literatura de doble trisomía 48, XXX, +18, en una niña de 6 meses de vida y la cual presentaba manifestaciones clínicas del **Síndrome de Edwards**.

En el caso motivo de este reporte las manifestaciones clínicas coincidieron con las descritas para la trisomía 18: hipotrofia, dolicocefalia, oblicuidad en fisuras palpebrales, puente nasal aplanado, micrognatia, boca en carpa, cuello corto, manos con sobreposición de los dedos 2° y 5° sobre el 3° y 4°, pliegue transversal palmar, clinodactilia de 5° dedo y cardiopatía congénita compleja. Se sabe que el pronóstico de los pacientes con **Síndrome de Edwards** es fatal a corto plazo, sin embargo, en el caso que nos ocupa, la presencia de líneas celulares normales 46, XX pudiera contribuir para una sobrevida mayor en esta paciente.

Los autores de este caso consideramos relevante el análisis cromosómico a nivel prenatal, cuando las técnicas de diagnóstico no invasivas sugieran retraso del crecimiento intrauterino, ausencia de una arteria umbilical y translucencia nucal, en tanto que en el periodo neonatal, la presencia de malformaciones congénitas mayores y menores, así como dismorfología facial en el recién nacido, pudieran ser indicativas de una aberración cromosómica como la aquí reportada.

## REFERENCIAS

1. d'Erfurth I, Jolivet S, Froger N, Catrice O, Novatchkova M, Mercier R Turning meiosis into mitosis. *PLoS Biol* 2009; 7(6): 100-24.
2. Chen CP, Chern SR, Yeh LF, Chen WL, Chen LF, Wang W. Prenatal diagnosis and genetic analysis of double trisomy 48,XXX,

- + 18. *Prenatal Diag* 2000; 20: 750-3.
3. Liera GJA, Sainz GE, Cázarez SSG y cols. Mujer triple X con 2 hijos down. *A S Sin* 2008; 2: 69-73.
4. Otter M, Schrandner-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(3):265-71.
5. Jia-Woei H. Double aneuploidy: Trisomy 18 and XXY in a boy. *Chang Gung Med J* 2006; 29 (Suppl): 6-12.
6. Reddy KS. Double trisomy in spontaneous abortions. *Hum Genet* 1997; 101(3):339-45.
7. Akbas E, Soylemez F, Savasoglu K, Halliogluand O, Balci S. A male case with double aneuploidy (48,XXY,+21). *Genet Couns* 2008; 19(1):59-63.
8. Dezerega V, Be C, Wong AE, Silva R, Sepulveda W. Prenatal diagnosis of double trisomy 48,XXX,+18 in the first trimester. *J Ultrasound Med* 2005; 24(5):717-9.
9. Dighe M, Cheng E, Dubinsky T. Ultrasound manifestations of unusual trisomies-excluding trisomy 13, 18, and 21: a literature review. *Ultrasound Q* 2009; 25(1):15-24.
10. Vizzuet MR, Vega VA, Pacheco BCF. Reporte de un niño con doble trisomía: 48, XX, +18. *Rev Mex Pediatr* 2004; 71(2): 75-78.
11. Tennakoon J, Kandasamy Y, Alcock G, Koh TH. Edwards syndrome with double trisomy. *Singapore Med J* 2008; 49(7): 90-1.
12. Korucuoglu U, Erdem M, Pala E, Karaoguz MY, Erdem A, Biri A. Double aneuploidy in spontaneous miscarriages: two case reports and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24(2):106-10.
13. Zaki MS, Kamel AA, El-Ruby M. Double aneuploidy in three Egyptian patients: Down-Turner and Down-Klinefelter syndromes. *Genet Couns* 2005; 16(4):393-402.
14. Jaruratanasirikul S, Jinorose U. An infant with double trisomy (48,XXX, + 18). *Am J Med Genet* 1994; 49(2):207-10.
15. Rosenfeld W, Verma RS, Jhaveri RC, Salazar D, Dosik H. Double trisomy 48,XXX,+ 18 in a newborn. *Am J Med Genet* 1981; 8(1):67-71.