

Variabilidad fenotípica en pacientes 47, XXX. Presentación de cuatro casos nuevos

*Phenotypic variability in 47, XXX patients.
Clinical report of four new cases*

Dr. Ernesto Goldschmidt^a, Dra. Marisa Márquez^a, Dra. Andrea Solari^b, Lic. María I. Ziembar^a
y Lic. Alejandro Laudicina^a

RESUMEN

El síndrome 47, XXX se debe a un cromosoma extra del par sexual; su incidencia es de 1 en 1000 recién nacidas vivas. Sin embargo, este síndrome no suele sospecharse al nacimiento ni en la infancia. Muchas de estas pacientes son diagnosticadas durante la edad adulta por falla ovárica precoz o esterilidad, debido a la falta de características clínicas específicas. Este trabajo describe cuatro casos de pacientes 47, XXX y su variabilidad fenotípica.

Palabras clave: 47, XXX, triple-X, cromosomopatía, fenotipo triple-X, aneuploidías cromosómicas.

SUMMARY

The 47, XXX karyotype has a frequency of 1 in 1000 female newborns. However, this karyotype is not usually suspected at birth or childhood. These patients are usually diagnosed during adulthood when they develop premature ovarian failure or infertility, because the early phenotype doesn't have any specific features. The study describes four cases and the clinical variability of the 47, XXX karyotype.

Key words: 47, XXX, triple-X, chromosomal abnormalities, phenotype triple-X, aneuploidy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome 47, XXX fue descrito por primera vez en 1959, por Jacobs, en una mujer con inteligencia normal y amenorrea.

Dentro de las aneuploidías correspondientes al par sexual, como el síndrome de Turner (45, X) o el de Klinefelter (47, XXY), el síndrome 47, XXX es una de las más frecuentes, dada su incidencia de 1 en 1000 recién nacidas vivas.¹

Esta entidad habitualmente no presenta malformaciones, pero en una proporción de pacientes se hallaron ciertas anomalías específicas. El

coeficiente intelectual (CI) varía entre 85 y 90; son frecuentes los trastornos del lenguaje, retraso en la adquisición de las pautas motoras, mala coordinación y torpeza. En algunos casos aparecen problemas conductuales, como hiperactividad, depresión leve y trastornos de socialización.¹⁻⁵

Las mujeres suelen ser altas con desarrollo puberal normal¹ y la fertilidad en la edad adulta suele estar disminuida.⁶ En general, los hijos de estas pacientes son normales, pero el riesgo de descendencia con aneuploidía es mayor que en la población general.⁷

El diagnóstico se confirma con el cariotipo. La causa más común es la no disyunción en la meiosis I materna, que se presenta en línea pura o en mosaico.

El objetivo de este trabajo es mostrar la variabilidad fenotípica de cuatro pacientes 47, XXX y compararla con los casos publicados hasta la fecha para un mayor conocimiento clínico de este síndrome.

Paciente N° 1

Sexta hija de una pareja sana, ambos padres de 38 años de edad. Evaluada a los 9 días de vida por cardiopatía congénita y retardo de crecimiento intrauterino (RCIU).

Antecedentes perinatales: RCIU. Colestasis materna. Gestosis hipertensiva en el último trimestre. Nacimiento a las 40 semanas. Peso: 2500 g en percentilo 3 (p3). Apgar 5/8/10.

Examen físico: Edad: 9 días. Peso: 2110 g (< p3), talla: 48 (p3), perímetro cefálico (PC): 32 cm (-2 DE). Frente amplia e hirsuta, hendiduras palpebrales horizontales, epicanto, puente nasal aplanado y ancho, narinas antevertidas, surco nasolabial largo, micrognatia, orejas con rotación posterior, hélix plegado, hipertelorismo mamario y angioma cavernoso en región dorsolumbar.

Manos: Superposición del índice sobre el mayor y anular, uñas hipoplásicas. Limitación en la extensión y abducción de la cadera.

Exámenes complementarios: Ecocardiograma:

a. Asesoramiento genético integral, CEGIN.

b. Centro Nacional de Genética Médica (CENAGEM).

Correspondencia:

Dr. Ernesto Goldschmidt: drernestog@hotmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-9-09

Aceptado: 5-4-10

comunicación interauricular (CIA) de tipo *ostium secundum*, con cortocircuito de izquierda a derecha que requirió corrección quirúrgica a los 20 días de vida.

Ecografía encefálica: Hemorragia intraventricular de grado II.

Cariotipo: 47, XXX [15]

Evolución: 14 meses: Peso: 9050 g (p 25-50), talla: 75,3 cm (p 25-50), PC: 44 cm (-2 DE).

Pautas madurativas: A los 14 meses acordes a la edad cronológica.

Ver Figura 1.

Paciente N° 2

Primera hija de una pareja sana, ambos padres de 29 años de edad.

Evaluada a los 27 meses por retraso madurativo y pondoestatural, y facies peculiar.

Antecedentes perinatales: RCIU y oligohidramnios.

FIGURA 1. Paciente N° 1 a los 2 y a los 14 meses de edad



Nacimiento a las 36 semanas. Peso: 1800 g (-2,5 DE). Apgar 9/10.

Presentó atresia duodenal, que se corrigió quirúrgicamente.

Examen físico: Edad: 27 meses. Peso: 8300 g (< p3). Talla: 75,3 cm (< p 3). PC: 45 cm (-2,5 DE).

Epicanto, hendiduras palpebrales cortas con desviación superoexterna, puente nasal aplanado y ancho, orejas pequeñas con lóbulos hipoplásicos, cuello corto y clinodactilia de meñiques.

Exámenes complementarios: 1° Ecocardiograma: CIA de 2 mm. Foramen oval permeable.

Radiografía (Rx) de mano: Edad cronológica: (EC)= 14 meses. Edad ósea (EO)= recién nacida. Acortamiento del primer metacarpiano y falange media del 5° dedo displásica.

Cariotipo: 47, XXX [40]

Estudio de citogenética molecular (FISH) por dismorfias asociadas a síndrome de Down, se busca cromosoma 21.

Sondas utilizadas: WCP 21 (21q), centrómero X. Análisis realizado sobre 56 metafases. La sonda hibridó correctamente sobre ambos cromosomas 21. Se observaron 3 cromosomas X hibridados en el 100% de las metafases.

Pautas madurativas: Sonrisa social: 2 meses. Sostén cefálico: 4 meses. Sedestación: 4-5 meses. Da pasos con sostén a los ±12 meses. Deambulación: 22 meses. No habla.

Ver Figura 2.

Paciente N° 3

Primera hija de una pareja sana, edad materna 22 años y paterna 29 años.

Paciente evaluada a los 8 días de vida por antecedente de diagnóstico prenatal (DPN): 47, XXX.

Antecedentes perinatales: Embarazo inicialmen-

FIGURA 2. Paciente N° 2 de 27 meses



te gemelar biamniótico con reabsorción de uno de los embriones. RCIU.

DPN: biopsia coriónica y posteriormente amniocentesis. En ambos estudios cariotipo fetal: 47, XXX.

Nacimiento a las 37 semanas. Arteria umbilical única. Peso: 2000 g (p-2,5 DE). Apgar 9/10.

Examen físico: Edad: 8 días. Peso: 2000 g (< p3). Talla: 44,5 cm (< p3). PC: 31,5 cm (p3). Epicanto, surco nasolabial poco marcado, labio superior fino, punta nasal bulbosa, micrognatia, mamilas hipoplásicas, 5º dedo corto con clinodactilia.

Exámenes complementarios: Ecocardiograma: ductus arterioso persistente de 2 mm de diámetro, con sobrecarga izquierda y moderada hipertensión pulmonar, que requirió corrección quirúrgica a los 60 días de vida.

Rx mano: EC= 25 meses EO= 18 meses.

Evolución: 5 años: Peso: 18 850 g (p 50-75). Talla: 109 cm (p 50-75). PC: 50 cm (p 25).

Pautas madurativas: Se realizó seguimiento hasta los 5 años de edad. Las pautas madurativas y el crecimiento fueron normales.

Ver Figura 3.

Paciente N °4

Primera hija de una pareja sana, edad materna 43 años y paterna 35 años.

Paciente evaluada a los 8 días de vida por antecedente de diagnóstico prenatal de mosaico de triple X: 46, XX [5]/47, XXX [10].

Antecedentes perinatales: Nacimiento a las 40 semanas. Peso: 3000 g (p 50). Apgar 9/10.

Examen Físico: Edad 8 días. Peso: 3000 g (p 50). Talla: 46 cm (p 3), PC: 31,5 cm (p3). Facies sin dismorfias. Clinodactilia de meñiques.

Exámenes complementarios: Ecocardiograma: estenosis pulmonar moderada.

Evolución: 2 años. Peso: 11 700 g (p 50), talla: 87 cm (p 50).

Pautas madurativas: Durante el seguimiento hasta los 2 años de edad, las pautas madurativas y el crecimiento fueron normales.

Las características fenotípicas de las cuatro pacientes se comparan en la Tabla 1.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de estos casos coinciden con los descritos en la bibliografía y muestran una amplia variabilidad fenotípica.

Las dismorfias y anomalías menores más frecuentes son epicanto, orejas displásicas, micrognatia, clinodactilia y acortamiento del 5º dedo.³

FIGURA 3. Paciente N° 3 de 5 años



Tabla 1. Hallazgos clínicos de las pacientes con síndrome triple X

Paciente	Cariotipo	RCIU	Motivo de consulta	Dismorfias	Cardiopatía	Otras malformaciones	Edad ósea retrasada	Evolución crecimiento pondo-estatural normal	Retraso pautas motoras
1	47,XXX	Sí	Cardiopatía	Sí	Sí	No	No	Sí	No
2	47,XXX	Sí	Dismorfias y retraso madurativo	Sí	Sí	Atresia duodenal	Sí	No	Sí
3	47,XXX	Sí	DPN	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
4	46,XX/47,XXX	No	DPN	No	Sí	No	No	Sí	No

RCIU: retardo de crecimiento intrauterino; DPN: diagnóstico prenatal.

La frecuencia de cardiopatías congénitas en el síndrome triple X no es elevada,³ la presencia de una anomalía cardíaca en las cuatro pacientes presentadas es, posiblemente, un hecho fortuito. Las malformaciones del aparato digestivo, como la atresia de duodeno, ya han sido descritas.^{8,9} Otros defectos (no observados en nuestras pacientes), como las malformaciones renales, genitales, fisura labiopalatina, atresia laríngea, hipoplasia pulmonar, quistes broncogénicos, onfalocele, pie equinovaro, polidactilia postaxial y fusión vertebral, también pueden formar parte de este cuadro.^{10,11}

La causa de la variabilidad del fenotipo de este síndrome todavía no es clara. En las mujeres se inactiva normalmente uno de los dos cromosomas X, evento que ocurre al azar en etapas tempranas del embrión. La inactivación lleva a la inhibición de un cromosoma X, lo cual es necesario para un desarrollo normal. En las niñas Triple X se inactivan dos de los tres cromosomas X y se produce un mosaicismo de inactivación del X en los tejidos, lo cual podría ser una de las posibles causas para explicar los diferentes hallazgos clínicos.¹²

Finalmente, consideramos relevante tener presente la amplia variabilidad fenotípica de este cuadro, como lo muestran las pacientes descritas en este trabajo; pueden presentarse malformaciones específicas, dismorfias, alteraciones del neurodesarrollo o existir ausencia de signos clínicos. Concluimos que, dada la incidencia y la creciente posibilidad de ser detectada prenatalmente, esta patología debería ser aun mejor caracterizada y reconocida para un adecuado diagnóstico y asesoramiento familiar.¹³

Agradecimientos

A la Dra. Liliana Alba y al Dr. Pablo Barbero por su participación y revisión del manuscrito. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Jones KL. SMITH Patrones reconocibles de malformaciones humanas. Sexta Edición. Madrid: Elsevier Saunders 2007. Cap. 1. Págs. 72-73.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr., Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. Cuarta edición. Oxford University Press; 2001. Cap. 3. Pág. 67.
- Otter TM, Schrandt-Stumpel C y Curfs LMG. Triple X syndrome: a review of the literature. *Europ J Hum Genet* 2009; 1-7. 2009 Macmillan Publishers. [Acceso: 30 de julio 2009]. [Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg>].
- Pennington B, Puck M y Robinson A. Language and cognitive development in 47, XXX females followed since birth. *Behav Genetics* 1980;10(1):31-41. [Acceso: 16 de junio de 2009]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7425996>].
- Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999;80:192-195. [Acceso: 20 de junio de 2009]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10325742>].
- Goswami D y Conway GS. Premature ovarian failure. *Human Reprod Update* 2005;11(4):391-410. [Acceso: 20 de julio de 2009]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919682>].
- Harper PS. Practical Genetics Counselling, 5ª Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998; Cap. 4: pág.63.
- Mc Trautner, Aladangady N, Maalouf E. Jejunal atresia in an infant with triple-X syndrome. *The J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2004;16(3):198-200. [Acceso: 15 de junio de 2009]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590447>].
- Rolle U, Linse B, Glasow S, Sandig KR, et al. Duodenal atresia in an infant triple-X syndrome: a new associated malformation I 47, XXX. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol* 2007;79(8):612-3. [Acceso: 15 de junio de 2009]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17469201>].
- Haverty CE, Simpson E, Spence MA, Martin RA. 47, XXX associated with malformations. *American Journal of Medical Genetics* 125A:108-111 (Febrero 2004). 2003 Wiley-Liss, Inc. [Acceso: 15 de julio de 2009]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755479>].
- Jagadeesh S, Jabeen G, Bhat L, Vasikarla M, et al. Triple X syndrome with rare phenotypic presentation. *Indian J Pediatrics* Epub 2008;75(6):629-31. [Acceso: 16 de agosto de 2009]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>].
- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Genética Médica. 3ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2005; Cap. 5. Págs. 88-90.
- Hall S, Abramsky L, Marteau TM. Health professionals' reports of information given to parents following the prenatal diagnosis of sex chromosome anomalies and outcomes of pregnancies: a pilot study. *Prenat Diagn* 2003;23:535-538. [Acceso: 16 de agosto de 2009]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>].
- Medline Plus. Defectos cardíacos congénitos. [Acceso: 20 de agosto de 2009. Febrero 2010]. [Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/congenital-heartdefects.html>].