



Variante cromosómica en síndrome Klinefelter, 49, XXXXY: reporte de un caso en un paciente colombiano

Chromosomal variant in Klinefelter syndrome, 49, XXXXY:
a case report in a Colombian patient

*Maria Fernanda Jácome Hernandez**

*Andrea Katerine Melo Vargas**

*Cladelis Rubio Gómez**

Yermis Carolina Rocha Arrieta†*

Resumen

El síndrome Klinefelter (47, XXY) es la aneuploidía cromosómica sexual más frecuente en los hombres (1:650 varones nacidos vivos), el fenotipo clásico es talla alta, infertilidad, ginecomastia, testículos y pene pequeños. El síndrome 49, XXXXY es la variante cromosómica menos común del síndrome de Klinefelter con una presentación clínica más severa. En el presente artículo describimos el primer caso de un paciente colombiano con síndrome 49, XXXXY, quien presenta rasgos dismórficos llamativos, alteraciones musculo esqueléticas y retardo global del desarrollo y del lenguaje.

Palabras clave: aneuploidía cromosómica, cariotipo, cromosomas sexuales, fenotipo, síndrome Klinefelter, 49, XXXXY

Abstract

Klinefelter syndrome (47, XXY) is the most frequent sexual chromosomal abnormality in men with musculoskeletal and neurological disorders. (1:650 newborn males). The classic phenotype is tall stature, infertility, gynecomastia, and small testes. The 49, XXXXY is the least common chromosomal variant of Klinefelter Syndrome, with a more severe clinical manifestation. In this article, we describe the first study case of a Colombian patient with syndrome 49, XXXXY, with evidence of dysmorphic traits, musculoskeletal disorders, and general delay in development and language.

Key words: chromosomal aneuploidy, karyotype, Klinefelter syndrome, phenotype, sex chromosome, 49, XXXXY

* Laboratorio Médico Echavarría, Bogotá, DC, Colombia.

† Grupo de Investigación Laboratorio Médico Echavarría, Medellín, Colombia.

Contacto: citogenetica@labechavarria.com

Recepción: 08/01//2020. Aceptación: 12/03/2021

Cómo citar este artículo: Jácome-Hernández MF, Melo-Vargas AK, Rubio Gómez C, Rocha-Arieta YC. Variante cromosómica en Síndrome Klinefelter, 49, XXXXY: reporte de un caso en un paciente colombiano. Hechos Microbiol. 2021;12(1):56-63. DOI: 10.17533/udea.hm.v12n1a06

Introducción

El síndrome Klinefelter (SK) es la aneuploidía más frecuente de los cromosomas sexuales en los hombres, tiene una prevalencia de 1:650 varones nacidos vivos y el 80% - 90% de los casos presentan un cariotipo 47,XXY.¹ Su clínica se manifiesta por infertilidad, ginecomastia, retraso cognitivo leve, testículos y pene pequeños e hipogonadismo hipergonadotrópico.²

El síndrome 49,XXXXY ha sido considerado, por algunos autores, como una variante del SK, mientras otros prefieren reconocerlo como un síndrome independiente por su presentación clínica más severa.³ Este síndrome fue descrito por primera vez en 1960, por *Fraccaro y colaboradores*,⁴ y representa una aneuploidía rara, con una incidencia de 1:85000 a 1:100000 varones nacidos vivos.⁵ Los pacientes con este síndrome se caracterizan por presentar dismorfismo facial dado por hipertelorismo ocular, puente nasal aplanado, fisura palpebral ascendente y micrognatia.⁶ También presentan malformaciones esqueléticas, alteraciones del desarrollo neurocognitivo, retraso mental y malformaciones del cerebro; alteraciones metabólicas y hormonales como hipogonadismo hipergonadotrópico, malformaciones genitourinarias, defectos cardíacos, anomalías dentales y problemas inmunológicos que se manifiestan por infecciones respiratorias y alergias.⁷

En el presente artículo describimos las principales manifestaciones clínicas de un paciente colombiano afectado con el síndrome 49,XXXXY.

Materiales y métodos

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se revisó la historia clínica del paciente y los exámenes de laboratorio. El consentimiento informado fue firmado por los padres del paciente, quienes aceptaron participar voluntariamente en el estudio acorde con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, el informe de Belmont y la Resolución 8430 de 1993 del

Ministerio de Salud “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud”

CARIOTIPO CON BANDEO G

Al paciente se le tomó una muestra de sangre periférica anticoagulada con heparina. El cariotipo fue analizado a partir de sangre periférica cultivada en medio RPMI 1640 con penicilina-estreptomina al 1%, suero bovino fetal al 10% y fitohemaglutinina M por 72 horas. Se realizó tinción para bandeo G y se analizaron 25 metafases en el procesador de imágenes GenAsis v.7.2.7 de Applied Spectral Imaging.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

Paciente masculino de 4 años de edad, producto del segundo embarazo de una madre de 38 años y padre de 36 años, no consanguíneos, gestación sin complicaciones, y sin antecedentes familiares de importancia. Se refieren controles prenatales adecuados, con ecografías que describían feto pequeño para la edad gestacional. Parto a las 39 semanas por cesárea iterativa, sin necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal, peso al nacimiento 2630 g, talla al nacimiento 47cm. Dentro de los hitos del desarrollo psicomotor la madre refiere sostén cefálico a los quince días de nacido, sedestación a los cuatro meses, gateo a los 10 meses y caminó a los 18 meses. En cuanto al lenguaje, actualmente solo pronuncia bisílabos y no emite frases, la madre lo describe como un niño tímido.

En las primeras valoraciones realizadas por pediatría se observaron rasgos dismórficos llamativos que incluían hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido, microcefalia, hendiduras palpebrales antimongoloides, cuello corto y fontanela puntiforme e hipotonía muscular de predominio axial; por lo cual, a los 9 meses se solicitó la realización del cariotipo en el Laboratorio Médico Echavarría donde se emitió un reporte citogenético 49,XXXXY en todas las metafases analizadas (Fig. 1). En círculo se muestra la alteración numérica en los cromosomas sexuales. Dados los hallazgos iniciales el lactante fue remitido a neuropediatría para valoración y seguimiento del retardo global del desarrollo y del lenguaje.

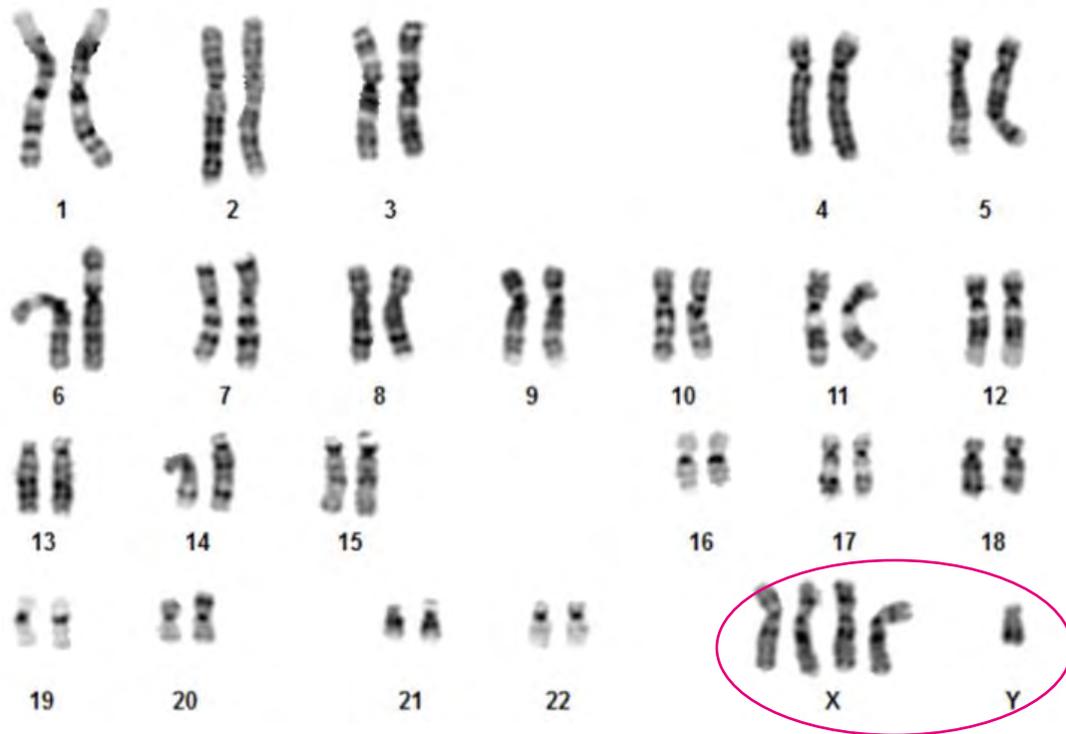


Figura 1. Cariotipo 49,XXXXY con bandeo G (450 bandas)

A los 31 meses de edad fue valorado por neurología, quienes refirieron un niño con retraso del lenguaje, sin control de esfínteres, en buen estado general de salud con peso de 12 kg (percentil: 10), talla 83 cm (percentil < 3), al examen físico observaron facies llamativas, tendencia dolicocefalia, fisuras oblicuas hacia arriba, epicanto interno, hiperlaxitud articular, reflejos osteotendinosos simétricos, con sinostosis radiocubital proximal bilateral, genu valgo y cúbito valgo, por lo cual, fue remitido a genética y fisioterapia.

En la valoración por genética realizada a los cuatro años de edad se observó: dolicocefalia, frente prominente, puente nasal aplanado, epicanto, telecanto,

fisuras palpebrales hacia arriba, punta nasal bulbosa, filtrum profundo, úvula bífida, orejas simplificadas de implantación normal, micrognatia, cuello simétrico (Fig. 2a), tórax simétrico, teletelia, hernia umbilical, limitación marcada en la supinación del antebrazo derecho con menor dificultad en la supinación en antebrazo izquierdo, lo cual sugiere sinostosis radiocubital bilateral (Fig. 2b), pliegue palmar único derecho (Fig. 2c) y pie plano bilateral, testículos pequeños, con escroto bífido.

Actualmente, el paciente se encuentra en controles de neuropediatría y debe realizar terapia integral.

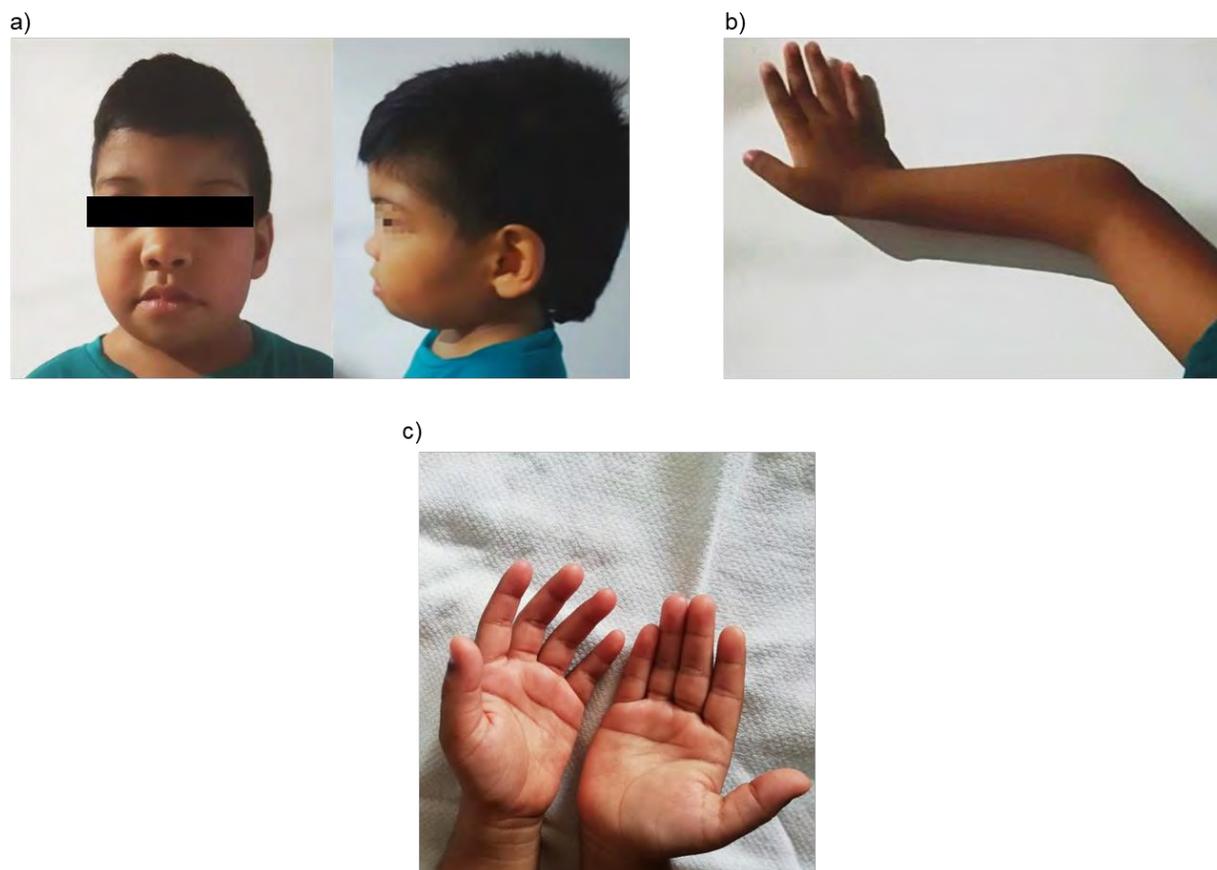


Figura 2. Características clínicas en paciente con síndrome 49,XXXXY

Discusión y conclusiones

En el 90 % de los casos, aproximadamente, el SK es debido a un cromosoma X extra (47,XXY), mientras el 10 % restante de los casos presentan dos o más cromosomas X adicionales (48,XXXYY; 48,XXYY;

49,XXXXY).⁸ El síndrome del 49,XXXXY se origina por eventos de no disyunción durante la meiosis I y II materna,⁹ presentado anomalías endocrinológicas, ortopédicas y neuropsicológicas más severas y frecuentes que las observadas en el 47,XXY,¹⁰ tal y como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Signos clínicos descritos en las aneuploidías masculinas

Signos clínicos	47,XXY	48,XXXXY	49,XXXXXY	Paciente del presente reporte
Crecimiento				
Estatura	Alta	Alta	Baja	Baja
Craneofaciales				
Dolicocefalia	-	No descrito	+	+
Hipertelorismo ocular	-	-	+	+
Puente nasal aplanado	-	+	+	+
Fisura palpebral	-	Hacia arriba	Hacia abajo	+
Epicanto interno	-	+	+	+
Labio inferior prominente	-	+	+	+
Ojos grandes	-	-	+	+
Cuello corto	-	-	+	+
Micrognatia	-	-	+	+
Prognatismo	-	+	+	-
Alteraciones musculo-esqueléticas				
Genu valgo	-	+	++	+
Sinostosis radiocubital	-	+	+	+
Clinodactilia	-	+	+	-
Escoliosis	-	+	+	-
Pie plano	-	+	+	+
Cúbito valgo	-	-	+	-
Hipotonía muscular	-	+	+	+
Laxitud articular	-	+	+	+
Genitales				
Testículos y pene pequeños	+	+	+	+
Trastornos hormonales				
Ginecomastia	+	+	+/-	-
Hipogonadismo hipergonadotrópico	+	+	+	Sin dato
Función Cognitiva				
Retraso Mental	Variable-Leve	+	++	+
Trastornos del lenguaje	Variable-Leve	+	++	+

Nuestro paciente presenta características clínicas concordantes a lo ya reportado en la literatura para este síndrome,^{11,12} entre las alteraciones musculo-esqueléticas se destacan la sinostosis radiocubital proximal bilateral, genu valgo, cúbito valgo, e hipotonía muscular. En un estudio realizado por *Tosi y colaboradores* encontraron que la mayoría de pacientes con el síndrome del 49,XXXXXY presentaron por lo menos

una alteración en manos, hombros o brazos, siendo las más frecuentes la sinostosis radiocubital y la clinodactilia presente en el 67,6% y 65,2 % de los casos, respectivamente. Así mismo reportaron alteraciones frecuentes en las extremidades inferiores como el genu valgo (38,8%) y la tensión de los isquiotibiales (42%)^{13,14} Se ha descrito que la severidad de las anomalías musculo-esqueléticas se incrementa con la

edad, por lo cual una intervención oportuna, en etapas muy tempranas del desarrollo, con terapia física, actividades motoras y control de los hábitos alimenticios puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con síndrome 49,XXXXY.¹⁴

Además de las anormalidades musculo-esqueléticas, nuestro paciente presenta retraso del neurodesarrollo; en la literatura se ha descrito una disminución del coeficiente intelectual entre 10 a 15 puntos por cada cromosoma adicional, y los casos de pacientes reportados con este síndrome presentan un rango del IQ que oscila entre 20-60.¹⁵ *Blumenthal y colaboradores*, sugieren que la disminución de la función cognitiva es debida a lesiones cerebrales, ellos encontraron en un grupo de pacientes con síndrome del 49,XXXXY reducción del cuerpo calloso que reveló dos regiones afectadas asociadas principalmente con función motora y sensorial, lo cual se relaciona con el fenotipo de la enfermedad, como por ejemplo retraso en el desarrollo motor y dispraxia motora oral.¹⁶ Adicionalmente, otros autores mencionan que las habilidades cognitivas también dependen de factores como el mosaicismo, inactivación del X, y factores epigenéticos.¹⁷

La deficiencia humoral ha sido descrita en diferentes formas de aneuploidía y en un estudio realizado por *Keller y colaboradores* encontraron que pacientes con el síndrome del 49,XXXXY, presentaban déficit de anticuerpos específicos, lo que explica la alta incidencia de infecciones sinopulmonares en estos individuos.¹⁸ El caso presentado fue diagnosticado con asma a la edad de 2 años; sin embargo, ha presentado infecciones respiratorias recurrentes con estancia en UCI en algunas ocasiones, por lo cual se debe descartar un déficit de anticuerpos en el paciente, acorde a las guías diagnósticas para esta patología.^{19,20}

En cuanto al tratamiento, no existen protocolos específicos para el síndrome del 49,XXXXY; no obstante, se ha descrito que terapias alternativas de comunicación desde la infancia y terapias físicas pueden mejorar las habilidades neuromotoras y de socialización en estos casos.²¹ Así mismo, la literatura refiere que el uso de la terapia hormonal con testosterona puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, así como la prevención de manifestaciones clínicas más severas.²²

Alrededor de 176 casos de este tipo han sido reportados a nivel mundial, en los cuales se describen

múltiples anomalías congénitas no específicas, que hacen difícil su tratamiento e intervención médica.²³ Aunque es bien documentada la triada clásica del síndrome 49,XXXXY, retraso mental, hipogonadismo y sinostosis radiocubital,²⁴ también existen otras presentaciones no descritas. En los 176 casos se encontró que las causas de mortalidad eran enfermedades del corazón, embolismo pulmonar y epilepsia, pero no se mencionó otras comorbilidades que podrían estar presentes como es el caso del desarrollo de cáncer. *Maqdas y colaboradores* reportaron el primer caso de un tumor de células de Leydig en un paciente con 49,XXXXY, aunque se sabe que existe un riesgo mayor en SK de desarrollar tumores que en la población en general, aun la incidencia de cáncer testicular en las variantes de SK permanece subestimado.^{23,25}

El manejo del SK se considera como multidisciplinario y debe incluir la prevención o el tratamiento de las comorbilidades. Por lo cual, estos pacientes deben ser seguidos durante toda la vida. Se ha recomendado que deben tener tratamiento con testosterona en la adolescencia en caso de hipogonadismo y realizar la titulación según los niveles séricos de la hormona, se sabe que el deterioro de las células de Leydig parece ser más profundo y más temprano en pacientes con cariotipo 49,XXXXY en comparación con pacientes con cariotipo 47,XXY, ya que la síntesis de esteroides es insignificante y se manifiesta por un mayor riesgo de genitales ambiguos y ausencia de pubertad.²⁵ La terapia con testosterona se administra actualmente en la pubertad siguiendo los protocolos de tratamiento del síndrome de Klinefelter 47,XXY. En los casos reportados con inicio de terapia temprana con testosterona en la infancia²⁶ se ha sugerido que este reemplazo temprano en pacientes con 49,XXXXY puede mejorar los resultados cognitivos, lo que también se ha descrito para niños con 47,XXY.^{27,28} Sin embargo, son necesarios estudios adicionales, con seguimiento a largo plazo para confirmar dichos resultados, por lo que, con opción puede plantearse a los padres de pacientes síndrome 49,XXXXY.

Por todo lo descrito es necesario más estudios y publicaciones que aporten al desarrollo de guías de manejo y tratamiento para facilitar un manejo interdisciplinario desde la infancia con el fin de mejorar el pronóstico de las discapacidades físicas e intelectuales de los pacientes con síndrome 49,XXXXY; es por

ello que al paciente descrito en el presente reporte se le ha recomendado continuar con el apoyo de terapia física, ocupacional y del lenguaje, valoración por endocrinología, oftalmología e infectología, así como seguimiento por neuropediatría y genética.

Agradecimientos

Al paciente y sus padres, por permitirnos compartir este caso clínico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Referencias

1. **Bearely P, Oates R.** Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. *F1000Research*. 2019;8(0):112.
2. **Kanakis GA, Nieschlag E.** Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:135–44.
3. **Dhakar MB, Ilyas M, Jeong JW, Behen ME, Chugani HT.** Frontal Aslant Tract Abnormality on Diffusion Tensor Imaging in an Aphasie Patient with 49, XXXXY Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2016;55:64–7.
4. **Mazzilli R, Delfino M, Elia J, Benedetti F, Alesi L, Chessa L, et al.** Testosterone replacement in 49, XXXXY syndrome: andrological, metabolic and neurological aspects. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2016;(January):8–11.
5. **Etemadi K, Basir B, Ghahremani S.** Neonatal diagnosis of 49, XXXXY syndrome. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(3):181–4.
6. **Putra M, Hicks M, Abramowicz J.** False Low-Risk Single Nucleotide Polymorphism–Based Noninvasive Prenatal Screening in Pentasomy 49, XXXXY. *Am J Perinatol Reports*. 2018;8(1):e4–6.
7. **Burgemeister AL, Daumiller E, Graul-neumann LM, Köhler B, Knecht S, Burgemeister S, et al.** Clinical report of 8 patients with 49, XXXXY syndrome: Delineation of the facial gestalt and depiction of the clinical spectrum. *Eur J Med Genet*. 2019;62(3):210–6.
8. **Smyth, CM, Bremner WJ.** Klinefelter syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 1998;158(12):1309-1314.
9. **Kidszun A, Fuchs A, Russo A, Bartsch M, Frey-mahn G, Beyer V, et al.** Skeletal abnormalities of the upper limbs — Neonatal diagnosis of 49, XXXXY syndrome. *Gene*. 2012;508(1):117–20.
10. **Milani D, Bonarrigo F, Avignone S, Triulzi F, Esposito S.** 48, XXXY / 49, XXXXY mosaik: new neuroradiological features in an ultra-rare syndrome. *Ital J Pediatr*. 2015;1–4.
11. **del Río RG, dos Santos TJ, Travieso-Suárez L, Muñoz Calvo MT, Argente J.** Karyotype 48, XXXY/49, XXXXY and proximal radioulnar synostosis. *An Pediatría*. 2018;88(5):282–4.
12. **Sumathipala D, Gamage T, Wijesiriwardena B, Jayasekara RW, Dissanayake VHW.** An Infant Born to a Mother with Gestational Diabetes Presenting with 49, XXXXY Syndrome and Renal Agenesis—A Case Report. *J Clin Res in Pediatr Endocrinol*. 2012;4(4):223–5.
13. **Lu YC, Huang LY, Yang YD, Li DZ.** Early prenatal diagnosis of 49, XXXXY: two case reports. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2019;39(2):275–7.
14. **Tosi L, Mitchell F, Porter GF, Ruland L, Gropman A, Lasutschinkow PC, et al.** Musculoskeletal abnormalities in a large international cohort of boys with 49, XXXXY. *Am J Med Genet*. 2020;(March):1–10.
15. **Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Tartaglia N, Jr JMG.** Behavioral phenotype of Sex Chromosome Aneuploidies: *Am J Med Genet*. 2007;1203:1198–203.
16. **Blumenthal JD, Baker EH, Raitano N, Wade B, Clasen LS, Lenroot RK, et al.** Brain morphological abnormalities in 49, XXXXY syndrome: A pediatric magnetic resonance imaging study. *NeuroImage: Clinical*. 2013;2:197–203.
17. **Frühmesser AKD.** Chromosomal Variants in Klinefelter Syndrome. *Sex Dev*. 2011;109–23.
18. **Keller MD, Sadeghin T, Samango-sprouse C, Orange JS.** Immunodeficiency in Patients With 49, XXXXY Chromosomal Variation. *Am J Med Genet*. 2016;163(1):50–54.
19. **Perez EE, Ballow M.** Diagnosis and management of Specific Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(3):499–510.
20. **Sorensen RU, Edgar D.** Specific Antibody Deficiencies in Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):801–8.
21. **Gropman AL, Rogol A, Fennoy I, Sadeghin T, Sinn S, Jameson R, et al.** Clinical Variability and Novel Neurodevelopmental Findings in 49, XXXXY Syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2010; 152(6):1523-1530.
22. **Wei L, Liu Y, Sun S, Tang Y, Chen S, Song G.** Case report of 49, XXXXY syndrome with cleft palate, diabetes, hypothyroidism, and cataracts. *Medicine (Baltimore)*. 2019;39(July):2–4.
23. **Maqdas S, Bogenmann L, Batisse-Lignier M, Roche B, Franck F, Desbiez F, et al.** Leydig cell tumor in a patient with 49, XXXXY karyotype: A review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1):1–9.

24. Tartaglia N., Ayari N., Howell S., Epagnier C. ZP. 48, XXYY, 48, XXXY and 49,XXXXY syndromes : not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Pædiatrica*. 2011;851–60.
25. Cumming A, Manzanilla-García HA, Venegas-Vega C, Arana-Trejo RM, Aizpuru E. Partial orchiectomy in a case of Leydig cell tumor associated with Klinefelter syndrome. *Rev Mex Urol*. 2017;77(4):296–301.
26. Samango-Sprouse CA, Gropman AL, Sadeghin T, Kingery M, Lutz- Armstrong M, Rogol AD. Effects of short-course androgen therapy on the neurodevelopmental profile of infants and children with 49,XXXXY syndrome. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011;100(6):861–5.
27. Samango-Sprouse CA, Sadeghin T, Mitchell FL, Dixon T, Stapleton E, Kingery M, et al. Positive effects of short course androgen therapy on the neurodevelopmental outcome in boys with 47, XXY syndrome at 36 and 72 months of age. *Am J Med Genet Part A*. 2013;161(3):501–8.
28. Samango-Sprouse C, Stapleton EJ, Lawson P, Mitchell F, Sadeghin T, Powell S, et al. Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47, XXY. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2015;169(2):150–7.
29. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;94(5 SUPPL. 1):S1–63.
30. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3 Suppl):S1–24.