

Síndrome de Klinefelter: Un caso de mosaicismo XXY XXXY

Por los Dres.:

J. RICARDO GÜELL GONZÁLEZ,^(*) RUBÉN S. PADRÓN DURÁN
Y JOSÉ A. RIVERO AROCHA^(***)

con la colaboración de las Dras.:

CÉLIDA EGÜES SÁNCHEZ Y CONCEPCIÓN GÓMEZ DE MOLINA^(****)

Desde que en 1959 *Jacobs y Strong* señalan la constitución cromosómica sexual XXY en el síndrome de *Klinefelter*,¹ diversas fórmulas cromosómicas sexuales y aun alguna con mosaicismo han sido observadas en estos pacientes. Entre ellas tenemos: XXXY;² XXXXY;^{3, 4} XXY;⁵ XXXYY;⁶ GX/XXXXY;^{7, 8} XXY;⁹ XXXYY;⁶ XX/XXY/XXYY, XX/XY/XXY, XY/XXY/XXXXY, XY/XXY/XXYY.⁸

En 1964, *Finley y cols.*⁹ presentan el primer caso de síndrome de Klinefelter con mosaico XXY/XXXXY; en ese mismo año, *Day y Wright*¹⁰ y recientemente en 1968 *Bishun*¹¹ informan un hallazgo similar.

(*) Endocrinólogo, Especialista de Primer Grado. Responsable del Dpto. de Pediatría del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, La Habana. (Dtor.: Prof. Oscar Mateo de Acosta). Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

(**) Residente de 3er. Año del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

(***) Especialista de Patología del Dpto. de Anatomía Patológica del Hospital "Cmde. M. Fajardo". Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

(****) Del Dpto. de Citogenética del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

PRESENTACION DEL CASO

D.C.C. (H.C. No. 506-654 - I.E.E.M. Dpto. de Pediatría). Paciente de 9-2/12 años de edad, raza blanca, retraso mental y ausencia de los testículos en las bolsas. Nació de un embarazo normal a término y de un parto eutócico institucional, con un peso de 5¼ libras. Presentó llanto demorado y cianosis, por lo que se le administró oxígeno y fueron realizadas manobras de resucitación. Se sentó a los 8 meses y caminó al año y medio. Logró el control del esfínter anal a los 2½ años y aun no tiene control del esfínter vesical. Escolaridad: 1er. grado. Antes del año de edad sufrió traumatismo craneal y posteriormente convulsiones. Ha tenido parotiditis, giardiasis y tricocefalosis, hepatitis y primoinfección TB. Es alérgico a la penicilina.

La edad de los padres al nacimiento del paciente: Madre 20. Padre 20. Los padres son primos hermanos. No existe historia de radioterapia en ninguno de los dos. No abortos espontáneos, tienen otros dos hijos aparentemente normales. Entre los familiares han sido muy frecuentes los trastornos psiquiátricos. Hay un tío materno portador de TB pulmonar actualmente bajo tratamiento.

Examen físico. (Fig. 1).

Peso: 28 Kg. Edad Peso: 8 años.

Talla: 135 cms. Edad Talla: 9 años.

Vertex Pubis: 61½ cms.; Pubis Planta: 73½ cms.; SS/SI: 0.83; Circunferencia Tórax: 60



Fig. 1
Aspecto general del paciente. Observe la longitud del segmento inferior.

cms.; *Circunferencia Abdomen:* 53½ cms.; *Circunferencia Cadera:* 62 cms.; *Circunferencia Cefálica:* 49 cms. (corresponde a 2 años); *Diámetro Biacromial:* 32 cms.; *Diámetro Bicantereo:* 23 cms.; *Brazada:* 136 cms.

Estrabismo convergente; Caries dentales, faltan piezas. Clinodactilia bilateral; Cubitus valgus. Hallux valgus; Hernia epigástrica. Cardiorrespiratoria: normal. Fondo de ojo: normal. No alteraciones atribuibles a tiroides, paratiroides o suprarrenales. Genitales externos: Pene de buen tamaño para su edad. Escroto algo arrugado, ligeramente pigmentado. En cuellillas los testículos descienden a las bolsas escrotales, son pequeños para su edad (1 cm. x 1 cm.) de consistencia normal y sensibilidad ausente, Mamas: no ginecomastia, pezón borrado y umbilicado.

Exámenes complementarios.

Hematocrito: 38%. Hb.: 10.7 gm. %. Leuco: 8,000, Poli 55. Eos. 2. Mono 3. Linfo 44. Eritrosedimentación: 20 mms. Colesterol: 90 mg. %| Glicemia: 66 mg. %. Serología, Orina y Heeces fecales: negativos.

Creatina sanguínea: 0.14 mg. %. Creatinina sanguínea: 2 mg. %. 17-KS: 3.5 mg/24 h. (Normal: 1-4 mg./24 horas).



Fig. 2
Radiografía de cráneo mostrando microcefalia con fosa posterior profunda.

Fig. 3A

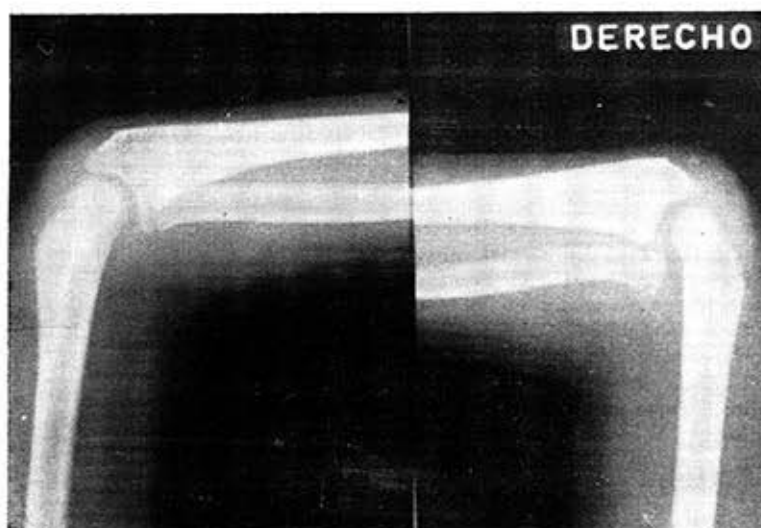


Fig. 3B

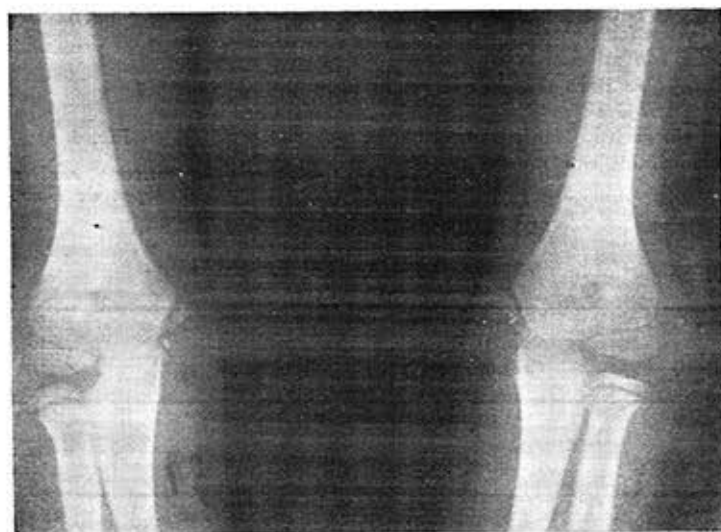


Fig. 3A y B

Radiografías de codo donde observamos deformidad de la extremidad superior de ambos radios, más marcado en el derecho, con cierto grado de subluxación.

Estudio Radiológico:

Edad ósea: Entre 8 y 9 años. Cráneo de pequeño tamaño con una fosa posterior profunda (Fig. 2). Deformidad de la extremidad superior del radio de ambos lados más marcado en el derecho con cierto grado de subluxación a este nivel (Fig. 3). Espina bífida de S1. Urograma descendente: Normal.

EEG: anormal, lento y paroxístico. Descargas en parietal izquierdo. Edad mental: alrededor de 2 a 3 años (Clasificación de Terman y Merrill); CI: 53. Se encuentra en la fase denominativa en la descripción de láminas. No comprensión. No conversación espontánea. No hace diferencias netas entre las figuras femenina y masculina, aunque tiende a identificarse con la masculina.

Diagnóstico: Débil mental. Retardo mental profundo.

Biopsia testicular: Testículo derecho: túbulo: inmaduros revestidos por células indiferenciadas. Areas del tejido intersticial se encuentran ocupadas por la "sustancia parecida al plasma". Testículo izquierdo: Túbulo inmaduros revestidos por 1 ó 2 hileras celulares entre los que se destacan algunas espermatozonias.

Estudios de la cromatina sexual: Se observaron 39% de células con un cuerpo de Barr y 21% con dos cuerpos de Barr (Fig. 4). El estudio de los padres arrojó el resultado siguiente: Padre cromatin-negativo. Madre cromatin-positiva, (43% de células con un cuerpo de Barr).

Estudio cromosómico: Se interpretan 50 mitosis. En 44 mitosis existían 48 cromosomas, con una fórmula de 48 XXXY. En las 6 mitosis restantes encontramos 47 cromosomas, correspondiéndoles una fórmula de 47 XXY. Conclusión: paciente portador de un mosaicismo del tipo 47 XXY/48 XXXY (Fig. 5).

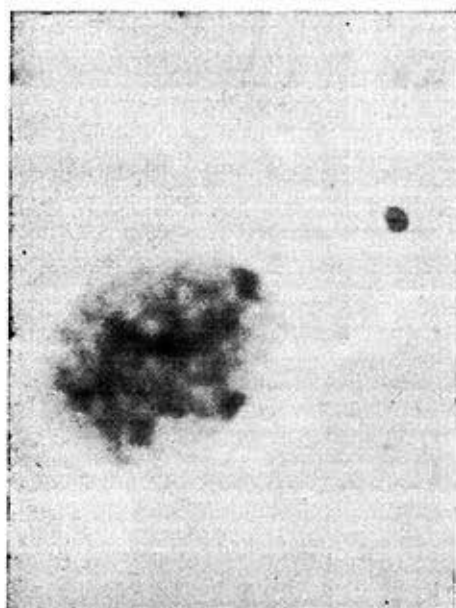


Fig. 4

Célula de la mucosa oral mostrando dos cuerpos de Barr.

Mitosis	Total de Cromosomas	Cromosomas Sexuales	Cariotipo
6	47	XXY	44XXY
44	48	XXX	44XXX
50	47/48	XXY/XXX	44XXY/44XXX

Fig. 5A

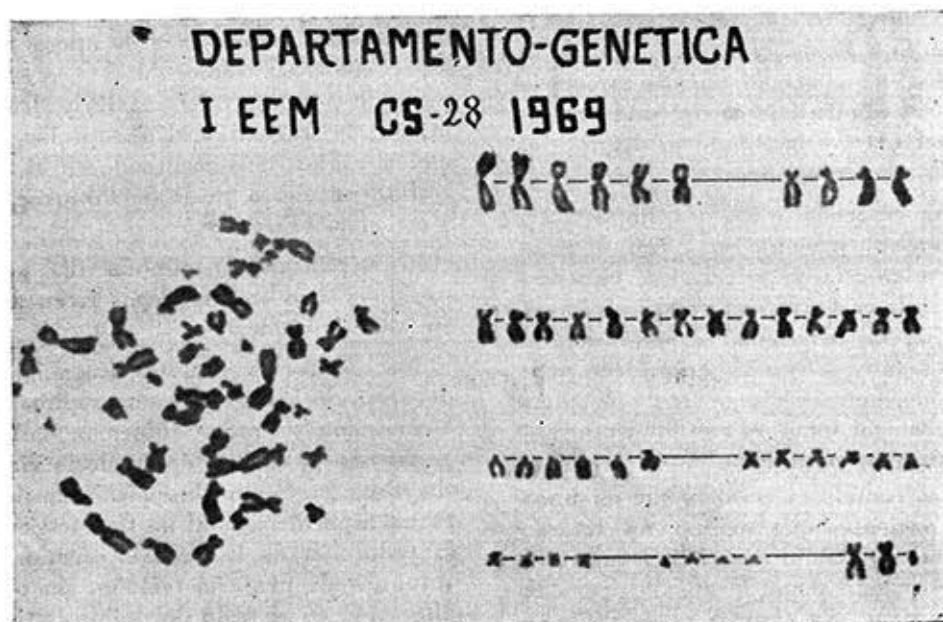


Fig. 5B

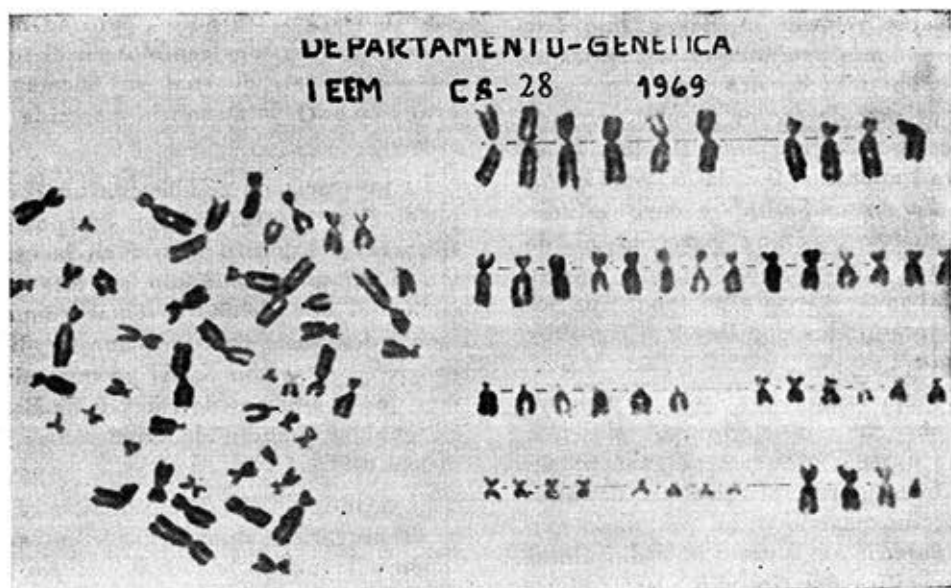


Fig. 5A y B

Metafases y cariogramas mostrando la fórmula cromosómica 44/XXY y 44/XXXY.

COMENTARIOS

La introducción del estudio de la cromatina sexual y el cariotipo en la clínica, ha aportado nuevas características al cuadro clínico del síndrome de Klinefelter¹² y facilitado su diagnóstico en la edad prepupal.¹³

Las características más importantes en nuestro paciente son: retraso mental, microcefalia, estrabismo, clinodactilia bilateral cubitus valgus, deformidad de la extremidad superior de los radios, testes pequeños migráticos, pene de buen tamaño y segmento pubisplanta de mayor longitud que lo que corresponde a su edad-talla.

Aun cuando es posible que en nuestro paciente, que exhibe un retraso mental profundo con EEG anormal, juegue algún papel la anoxia neonatal, el traumatismo craneal en la niñez, o ambos, es bien conocido el hecho en el momento actual que los portadores de síndrome de Klinefelter pueden presentar retraso mental y que éste suele ser más profundo en aquellos que presentan más de dos cromosomas X. El paciente de *Finley* y cols.⁹ con este cariotipo presentó un retraso mental ligero, mientras los casos publicados por *Ferguson-Smith*² y cuyo estudio citogenético es muy parecido al de nuestro paciente, presentaban retraso mental muy marcado, al igual que los casos reportados por *Day* y *Wright*¹⁰ y *Bishun*.¹¹

Distintas anomalías óseas se han reportado en este síndrome,⁸ sin que exista hasta el presente ninguna patognomónica para un cariotipo determinado, aun cuando se ha postulado que la presencia de sinostosis radiocubital es específica del tipo XXXXY^{3, 4}.

La existencia de microcefalia ha sido reportada con frecuencia en los sujetos con cariotipo XXXXY.⁸ En los casos

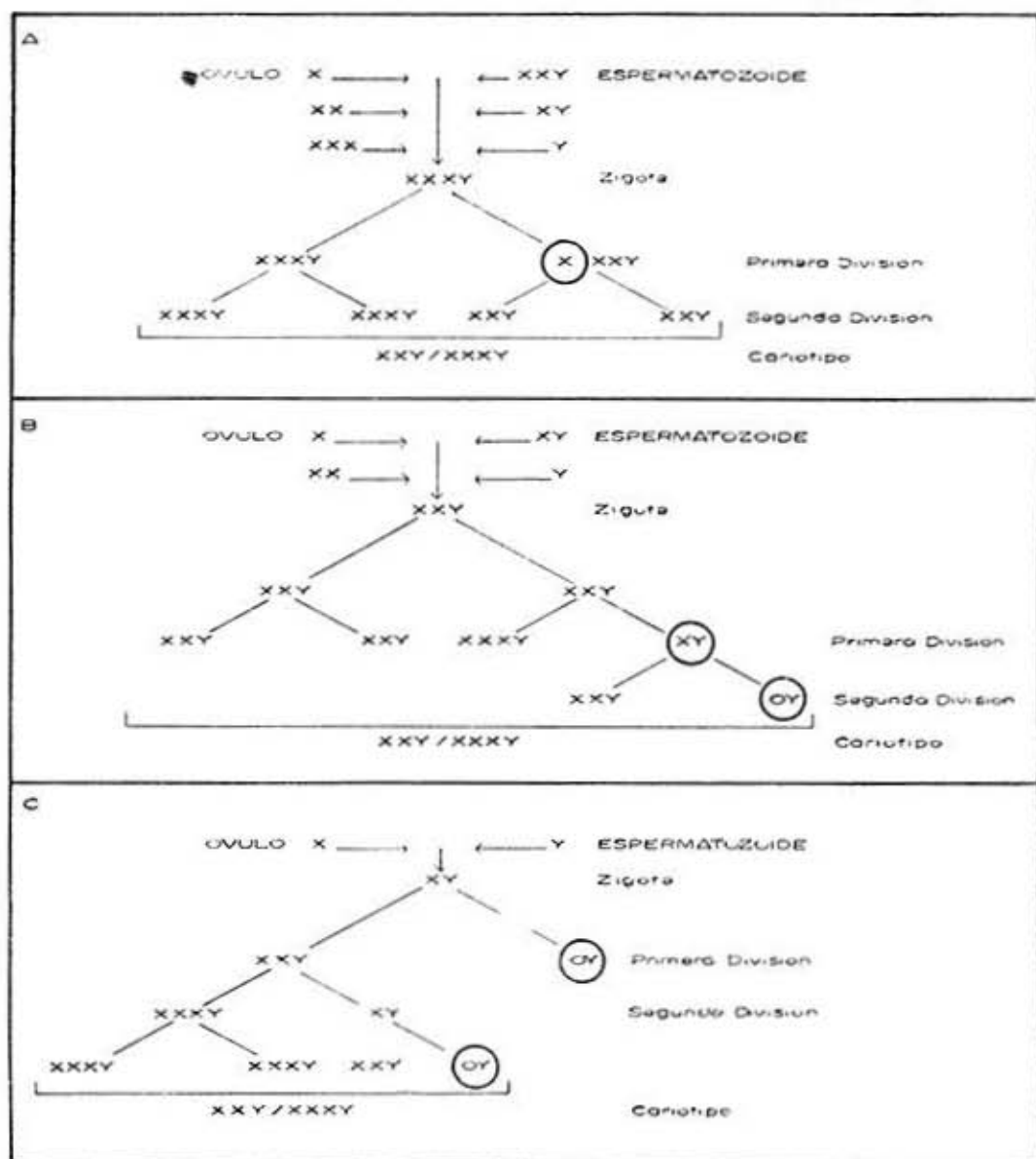
de *Ferguson-Smith* con estudio citogenético muy parecido a nuestro paciente encontramos la presencia de microcefalia y sinostosis radiocubital.² Nuestro paciente presenta microcefalia y deformidad de la extremidad superior de ambos radios, más acentuado en el derecho, con cierto grado de subluxación a ese nivel (Fig. 2 y 3).

El estrabismo, la clinodactilia y el cubitus valgus son hallazgos frecuentes en este síndrome.⁸

Son pocos los estudios histológicos del testículo klinefelteriano prepupal. *Siebermann* y *Prader*⁵ informan hallazgos normales en esta época de la vida; sin embargo, *Ferguson-Smith*¹² considera un aspecto lesional de este testículo la reducción de las células germinales y tubulis de pequeño tamaño, sin otra alteración en el resto del tejido testicular. La biopsia testicular de nuestro paciente muestra los hallazgos a nivel del tubulis y de las células germinales reportados por ese autor, pero además observamos algunos cambios en el tejido intersticial, el cual se encuentra ocupado por "la sustancia parecida al plasma".¹⁴

La presencia de células con un cuerpo de Barr y otras con dos cuerpos de Barr (Fig. 4), hizo pensar en la existencia de un mosaicismo en este paciente, el que debía presentar cuando menos dos líneas celulares—una de ellas con XX y otra con XXX, ya que sabemos que el número de cuerpos de Barr es igual al número de cromosomas X menos uno^{15, 16, 17}.

El cariotipo (Fig. 5) de nuestro caso es de muy rara observación y su aparición sólo puede ser explicada por la existencia al menos de un error en la división celular después de la formación del cigote. El primer error pudiera haber ocurrido en la homogénesis,



GRAFICA

I — Distintas hipótesis para explicar la existencia de este mosaico.

espermatogénesis o después de la formación del huevo; el error ocurre en más de una división celular si el mecanismo por el cual se produce este mosaico fuera el de no disyunción.

Las distintas posibilidades las exponemos a continuación:

A) Formación de un cigote XXXY: debido a no disyunción en la meiosis de ambos padres, fertilización de un

óvulo XX por un espermatozoides XY; o también por doble no disyunción en la meiosis de uno de los padres fecundación de un óvulo XXX con un espermatozoide Y o un óvulo X con un espermatozoide XXY.

Este zigotes XXXY así formado en la primera división o subsecuentes sufre la pérdida de un X en una de sus células hijas dando origen a dos líneas celulares: XXY/XXXY (Gráfico I-A).

B) Formación de un zigotes XXY: por la unión de óvulo XX con un espermatozoides Y o de un óvulo X con un espermatozoides XY debido a una no disyunción en la meiosis del óvulo o del espermatozoides.

Este zigotes XXY sufre un proceso de no disyunción en la segunda división o subsecuente de una de sus células hijas, formándose células XXXY y XY, estas células XY se eliminaron o quedaron limitadas a ciertos tejidos, o sufrieron una nueva no disyunción dando células XXY y OY no viables, o la línea XXXY perdería un cromosoma X en una de sus células hijas (Gráfico I-B).

C) Varias no disyunciones desde la primera división de un zigotes XY con pérdida de algunas de las líneas formadas hasta dar un mosaico XXY/XXXY (Gráfico I-C).

RESUMEN

Se informa el primer caso en nuestro país de un síndrome de Klinefelter portador de un cariotipo muy poco frecuente: 47XXY/48XXXY.

Se señalan los hallazgos clínicos más destacados y las características histológicas de su testículo.

Se demuestra el valor del estudio de la cromatina sexual en el diagnóstico de estos pacientes.

Se exponen las hipótesis posibles sobre la patogenia de esta fórmula cromosómica, y se considera la posibilidad que los casos de *Ferguson-Smith* correspondan a este tipo de mosaico.

SUMMARY

The first case of Klinefelter syndrome carrier of an infrequent caryotype is reported in our country: 47XXY/48XXXY.

The most outstanding clinical findings are discussed, together with the testis' histological characteristics.

The value of sexual chromatin study is demonstrated in the diagnosis of these patients.

Possible hypotheses on the pathogenesis of this chromosomal pattern are discussed, and the possibility that the cases of *Ferguson-Smith* may correspond to this type of mosaic inheritance.

RESUME

On fait un rapport du premier cas, dans notre pays d'un syndrome de Klinefelter porteur d'un cariotype très peu fréquent.

On signale les découvertes cliniques les plus intéressantes, et les caractéristiques hystologiques de son testicule.

On démontre la valeur de l'étude de la croatine sexuelle dans le diagnostic de ces malades.

On expose les hypothèse possibles sur la pathogènie de cette formule cromossomique et on considère la possibilité de que les cas de *Ferguson-Smith*, correspondent a ce type de mosaïque.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Jacobs, P. A.; Strong, J. A.*: A case of Human Intersexuality having a possible XXY Determining Mechanism. *Nature*; 183; 302, 1959.
- 2.—*Ferguson-Smith, M. A.; Johnston, A. W.; Handmarker, S. D.*: Primary Amentia and Micro-orchidism Associated with an XXY Sex Chromosome Constitution. *Lancet*, 2; 184, 1960.
- 3.—*Armendares, S.; Frenk, S.; Sánchez, J.*: Un Caso Característico de Síndrome XXXY. *Rev. Mex. Ped.*, 34; 128, 1965.
- 4.—*Fraser, J.; Boyd, E.; Lennox, B.; Dennison, W. M.*: A case of XXXY Klinefelter's Syndrome. *Lancet*, 2; 1064, 1961.
- 5.—*Muddal, S.; Ockey, C. H.; Thompson, M.; White, L. L. R.*: "Double Male". A New Chromosome Constitution in the Klinefelter Syndrome. *Acta Endocr.*, 39; 183, 1962.
- 6.—*Bray, P. F.; Josephine, F. A.*: An XXXY Chromosome Anomaly. Report of a mentally deficient male. *J.A.M.A.*, 188; 758, 1964.
- 7.—*Armendares, S.; Frenk S.; Luengas, J.*: Las Anormalidades de los los Cromosomas Sexuales asociadas a Disgenesia Gonadal: *Rev. Mex. Ped.*, 34; 113, 1965.
- 8.—*Milcu, St. M.; Maximilian, C.; Ionescu, B.*: Endochinopatiile genetice, pág. 307. Edit. Academiei, Bucuresti, 1968.
- 9.—*Finley, W. H.; Finley, S. C.; Pittman, C. S.*: Phenotypic male with mosaic sex chromosomes. *J.A.M.A.* 188; 758, 1964.
- 10.—*Day, R. W.; Wright, S. W.*: Thyroid auto-antibodies and sex-chromosome abnormalities. *Lancet*, 1: 667, 1964.
- 11.—*Bishun, N. P.*: Phenotype-Karyotype Correlations in a Series of Males with Sex Abnormalities. *Acta Genet.*, 18: 315, 1968.
- 12.—*Klinefelter, H. F.; Reifenstein, E. C.; Albright, F.*: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J. Clin. Endocr.*, 6: 615, 1942.
- 13.—*Ferguson-Smith, M. A.*: The pubertal testicular lesion in chromatin positive Klinefelter's Syndrome (pramry micro-orchidism) as seen in mentally handicapped children *Lancet*, 1: 219, 1959.
- 14.—*De la Balze, F. A.; Mancini, R. A.; Arrillaga, F.; Andrada, J. A.; Vilar, O.; Gurtman, A. I.; Davidson, O. W.*: Pubertal Maturation of the normal human testis. An histologic study. *J. Clin. Endocrinol.*, 20: 266, 1960.
- 15.—*Armendares, S.*: Cromatina Sexual: Historia. Morfología. Origen. Aplicaciones prácticas. Hipótesis de Mary Lyon. *Rev. Mex. Ped.*, 34: 97, 1965.
- 16.—*Grumbach, M.; Morishima, A.*: Sex Chromatin and the Sex Chromosomes: On the Origin of Sex Chromatin from a Single X-Chromosome. *Acta Cytol.*, 6: 46, 1962.
- 17.—*Van Wyk, J. J. and Grumbach, M. M.*: Disorders of Sex Differentiation. In Text. book of Endocrinology. Fourth Edition, ed. by Robert H. Williams. W. B. Saunders, Philadelphia, 1968.