

ORIGINAL BREVE

Tetrasomía X (cariotipo 48,XXXX) en una niña con trastorno de conducta

Maria José Rodado^a, Irene Manchón Trives^b,
Belén Lledó Bosch^c y Francisco Galán Sánchez^{b,*}

^aUnidad de Salud Mental Infanto-Juvenil, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

^bCentro de Genética Humana, Alicante, España

^cUnidad de Biología Molecular, Instituto Bernabéu, Alicante, España

Recibido el 8 de febrero de 2010; aceptado el 31 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 6 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Tetrasomía X;
Retraso mental;
Cariotipo;
Alteración de
conducta

KEYWORDS

X-tetrasomy;
Mental retardation;
Karyotype;
Altered behavior

Resumen

Introducción: Adolescente de 14 años con retraso mental y rasgos dismórficos, derivada a psiquiatría infantil por alteraciones de conducta en el medio escolar.

Material y métodos: Cariotipo (bandas GTG), hibridación in situ fluorescente (FISH), estudio molecular del origen parental mediante STS polimórficos.

Resultados: El estudio genético reveló un cariotipo 48,XXXX, con un origen materno de la tetrasomía X por no-disyunción sucesiva en meiosis I y II.

Conclusiones: El interés del caso reside en la rareza de la alteración cromosómica y en su diagnóstico tardío, lo cual impidió una adecuación de las necesidades educativas con la consiguiente repercusión en el psiquismo de la niña.

© 2010 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

X tetrasomy (48,XXXX karyotype) in a girl with altered behavior

Abstract

Introduction: We report the case of a 14-year-old girl with mental retardation and dysmorphic features referred to child psychiatry because of altered behavior at school.

Material and methods: Karyotyping (GTG banding), *in situ* fluorescent hybridization (FISH) and molecular study of parental origin by polymorphic STS were performed.

Results: Genetic study revealed a 48,XXXX karyotype with a maternal origin of the X-tetrasomy. The mechanism was successive non-dysjunction at meiosis I and II.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgalan@centrodegeneticahumana.com (F. Galán Sánchez).

Conclusions: The interest of this case lies in the rarity of the chromosomal anomaly and its late diagnosis, leading to a failure to adapt the girl's education to her needs, with consequences for her psyche.

© 2010 SEP and SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Las anomalías numéricas de los cromosomas sexuales ocurren en 1/400 nacimientos, siendo los cariotipos más frecuentes 47,XXX, 47,XXY, 47,XYY y 45,X disponiendo de gran cantidad de información en la literatura especializada¹, no ocurriendo lo mismo con el resto de polisomías. Por lo que se refiere a la constitución cromosómica 48,XXXX, existen aproximadamente 50 casos descritos²⁻⁴, siendo el fenotipo muy heterogéneo. Pocas descripciones incluyen un estudio del comportamiento de la paciente^{3,5} y tampoco son frecuentes los estudios que detecten el origen parental de la polisomía^{4,6-9}.

Descripción del caso

Adolescente de 14 años que desde el inicio del curso escolar presenta conflictos con sus compañeros y profesores (negativismo, agresiones) que dificultan la estancia en el instituto. En el medio familiar se muestra oposicional y agresiva con los animales domésticos y con sus hermanos menores.

Historia de problemas psicológicos y consultas previas

A los 9 años y por las dificultades en el aprendizaje en el medio escolar se propuso una adaptación curricular y la asistencia al aula de apoyo. Actualmente cursa 2º curso de la ESO con un nivel de primer curso de primaria.

Desde los 10 años tiene una minusvalía del 33% por retraso mental ligero, no aportando los padres informe médico alguno que constate una valoración previa.

Estado mental

Es una adolescente con apariencia física delgada. Mantiene contacto ocular. En las primeras entrevistas su actitud fue negativista, sin emitir respuestas verbales y haciendo señales a su madre para que respondiese. Puede permanecer sola, sin angustia y/o miedo, con actitud infantil. Al preguntarle su edad responde señalando ambas manos. La exploración psicopatológica resulta difícil debido a las limitaciones del lenguaje aunque en ningún momento se mostró desconfiada, no sospechando la existencia de trastornos del contenido del pensamiento. Su lenguaje es pobre en el contenido, con un nivel expresivo y comprensivo menor al correspondiente a su edad cronológica. Tras realizar un dibujo libre (fig. 1), construye una historia con pobreza ideativa, acorde con una edad mental inferior a la edad cronológica. No se evidencian síntomas depresivos.

De las entrevistas con los padres conocemos la existencia de interés en actividades más infantiles y la preferencia por el juego con niños de menor edad. No se describen conductas repetitivas.

Historia personal

Nació de parto natural a las 42 semanas, pesando 3,3 kg. Primer embarazo de una pareja joven (padre: 22 años; madre: 23 años), no consanguínea. Comenzó la deambulación a los 2 años y las primeras palabras a los 24 meses. Su vocabulario es reducido para su edad cronológica, formando solo frases simples. Control del esfínter anal a los 2 años y control urinario diurno a los 4 años, persistiendo enuresis nocturna primaria. En su desarrollo social, se relaciona con niños de edad inferior. Desde la edad de 7-8 años se describen conductas de oposición y negativismo en el ámbito escolar que dificultaban el aprendizaje y que se agravaron con la edad. Es capaz de comer sola pero requiere supervisión en la higiene personal. Fuera del ámbito familiar no realiza actividades de forma independiente.

Exploración psicológica

Se realizó mediante la aplicación del WISC-R y el inventario ICAP para evaluar las destrezas adaptativas. La capacidad intelectual es de 40 (CIV 44, CIM 44). Comunicación oral: comprende órdenes sencillas y capta el sentido global de textos sencillos, presentando dificultad para los conceptos abstractos. Lectura silábica con dificultades para la comprensión. Capaz de contar hasta 100, reconoce conceptos como arriba, abajo, dentro, fuera, cerca y lejos. En la coordinación existen limitaciones referidas a la integración del esquema corporal.

Exploración física

Peso: 53,4 kg (P61); talla 1,58 m (P50); perímetro craneal: 53,5 cm (-0,4 SDS); índice de masa corporal: 22 kg/m²; índice nutricional de Shuckla: 105%.

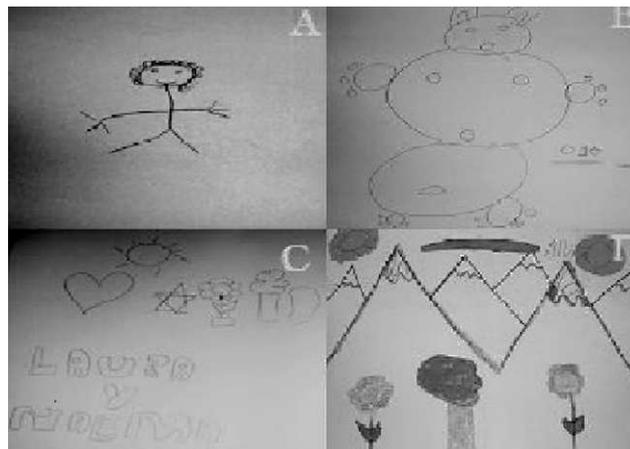


Figura 1 Dibujos realizados por la paciente en distintas fases del tratamiento.

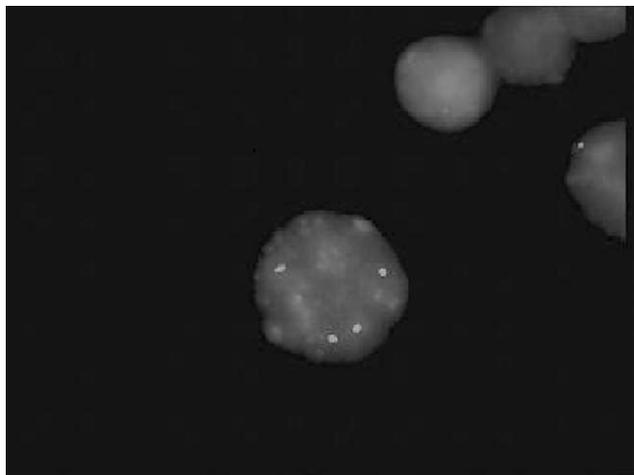


Figura 2 Núcleo interfásico hibridado con sonda centromérica para el cromosoma X, apreciándose 4 señales de hibridación.

Destaca una facies poco expresiva con leve epicantus, paladar ojival y múltiples caries. Bioquímica sanguínea, hormonal y hemograma normales. La resonancia magnética revela una discreta ectasia de ventrículos laterales. Electroencefalograma normal. Genitales externos femeninos normales (Tanner: S4,P4).

Estudio genético

El estudio citogenético convencional (bandas GTG) evidencia un cariotipo 48,XXXX, comprobándose mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) utilizando sonda centromérica para el cromosoma X en núcleos interfásicos y metafases (fig. 2).

Para estudiar el origen de la polisomía X se analizaron marcadores polimórficos del cromosoma X (X22, DXS15, DXS48, DXS1073) en la paciente y sus progenitores. El patrón alélico de la paciente es idéntico al hallado en la madre (X22: 200/209; DXS15: 128/130; DXS48: 99/101; DXS1073: 126/139), no detectándose alelo paterno. El patrón alélico y la intensidad de los picos electroforéticos es compatible con un origen materno de la polisomía por errores sucesivos en meiosis I y II.

Evolución y tratamiento

Se pautó tratamiento con risperidona 1,5 mg/d con mejoría del comportamiento. Se propuso un cambio a un centro para niños discapacitados, mejorando su conducta tras la incorporación. En el ámbito familiar permaneció cierta actitud oposicional, atribuida en parte a la ausencia de límites claros y firmes.

Comentario

El fenotipo en la dotación cromosómica 48,XXXX es extraordinariamente variable, no existiendo rasgos patognomónicos. El estudio cromosómico se indica generalmente por el retraso mental (presente en todos los casos aunque en distinto grado) junto con rasgos dismórficos inespecíficos.

La ausencia de descripciones del comportamiento de estas pacientes no permite establecer un patrón común. Sin embargo, en los 2 casos con descripciones detalladas^{5,10}, y en nuestra paciente, es llamativa la dificultad para la integración social así como una conducta socialmente inapropiada e incluso agresiva. A pesar de las escasas descripciones, la similitud entre los casos sugiere que las alteraciones de conducta podrían suponer un rasgo fenotípico característico de la tetrasomía X.

Al realizar una revisión bibliográfica sobre el origen de la tetrasomía X utilizando técnicas moleculares encontramos 21 casos, incluyendo nuestro caso (15 con cariotipo 49,XXXXY; 6 con cariotipo 48,XXXX). Mientras que en los casos con cariotipo 49,XXXXY los cromosomas X son de origen materno e iguales 2 a 2 (por una no-disyunción sucesiva en meiosis I y II), en los casos con cariotipo 48,XXXX encontramos diversos mecanismos, siendo el más frecuente aquel en el que el padre aporta un cromosoma X y la madre 3, generalmente 2 iguales y uno distinto (por no-disyunción en meiosis I). Nuestro caso es el segundo descrito en el que los 4 cromosomas X son de origen materno e iguales 2 a 2 (como ocurre en los casos 49,XXXXY) lo cual implica no solo un doble error meiótico materno sucesivo sino que, además, el espermatozoide debería ser nulisómico para el cromosoma sexual. Como está descrito para la trisomía X, la causa más frecuente de nodisyunción meiótica de los cromosomas X es la ausencia de recombinación y, por lo tanto, la formación de tétradas aquíasmáticas, incompatible con una normal segregación cromosómica¹¹. Este mecanismo es independiente de la edad materna.

En nuestra opinión, la presencia de retraso mental en cualquier grado junto con rasgos dismórficos y una conducta antisocial o agresiva indicarían la realización de un estudio cromosómico para descartar una polisomía X. Consideramos fundamental en este tipo de pacientes el incluir una detallada descripción psicológica, que permita estudios comparativos y, por lo tanto, un mayor conocimiento de su fenotipo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics*. 1995;96:672-82.
2. Rooman RPA, Van Driessche K, DuCaju MVL. Growth and ovarian function in girls with 48,XXXX karyotype. Patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:1051-5.
3. Plauchu H, Ollagnon-Roman E, Armand JP, Robert JM. Syndrome 48,XXXX: étude du développement psychomoteur de la naissance à 11 ans et revue de la littérature. *Ann Genet*. 1988;31:105-10.
4. Robinson WP, Binkert F, Schinzel AA, Basaran S, Mikelsaar R. Multiple origins of X chromosome tetrasomy. *J Med Genet*. 1994;31:424-5.
5. Nielsen J, Homma A, Christiansen F, Rasmussen K. Women with tetra-X (48,XXXX). *Hereditas*. 1977;85:151-6.

6. David D, Marques RA, Carreiro MH, Moreira I, Boavida MG. Parental origin of extra chromosomes in persons with X chromosome tetrasomy. *J Med Genet.* 1992;29:595-6.
7. Lorda-Sánchez I, Binkert F, Hinkel KG, Moser H, Rosenkranz W, Maechler M, et al. Uniparental origin of sex chromosomes polysomies. *Hum Hered.* 1992;42:193-7.
8. Leal CA, Belmont JW, Nachtaman R, Cantu JM, Medina C. Parental origin of the extra chromosomes in polysomy X. *Hum Genet.* 1994;94:423-6.
9. Celik A, Erasian S, Gökgöz N, Ilgin H, Basaran S, Bökesoy I, et al. Identification of the parental origin of polysomy in two 49, XXXXY cases. *Clin Genet.* 1997;51:426-9.
10. Alvarez-Vázquez P, Rivera A, Figueroa I, Páramo C, García-Mayor RV. Cromegaloidism 8 with normal growth hormone secretion associated with X-Tetrasomy. *Pituitary.* 2006;9(2):145-9.
11. Thomas NS, Ennis S, Sharp AJ, Durkie M, Hassold TJ, Collins AR, et al. Maternal sex chromosome non-disjunction: evidence for chromosome-specific risk factors. *Hum Mol Genet.* 2001;10(3):243-50.