

História clínica de um indivíduo com cariótipo 45,X/47,XY,+21

A clinical history of a patient with karyotype 45,X/47,XY,+21

Roseane Lopes da SILVA-GRECCO¹
Heloísa Marcelina da Cunha PALHARES¹
Vera Lúcia GIL-DA-SILVA-LOPES²
Marly Aparecida Spadotto BALARIN¹

RESUMO

Descreve-se a evolução clínica de um menino de 12 anos, avaliado inicialmente com 26 meses, por suspeita de síndrome de Down, apresentando sinais dismórficos, baixa estatura e leve atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. As investigações cardíaca e renal foram normais. A análise cromossômica de linfócitos do sangue periférico e de fibroblastos de biópsia de pele mostrou mosaicismos 45,X/47,XY,+21. Trata-se da quinta descrição deste cariótipo no sexo masculino e a primeira abordando a história clínica do portador da alteração cromossômica.

Termos de indexação: Aneuploidia. Mosaicismo. Síndrome de Down. Síndrome de Turner.

ABSTRACT

This paper aims to describe the clinical evolution of a 12 year-old boy with suspected Down syndrome. He was first evaluated when he was 26 months old, presenting dysmorphic features, low stature and mild neuro-psychomotor delay. Heart and renal investigations were normal. Chromosomal analysis of peripheral

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Ciências Biológicas. Praça Manoel Terra, 330, Bairro Abadia, 38015-050, Uberaba, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.A.S. BALARIN. E-mail: <balarin@mednet.com.br>.

² Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Genética Médica. Campinas, SP, Brasil.

blood lymphocytes and fibroblasts of skin biopsy showed mosaicism 45,X/47,XY,+21. This is the fifth description of this karyotype in male patients and the first one focusing on the clinical history of a patient with such chromosome aberration.

Indexing terms: Aneuploidy. Mosaicism. Down syndrome. Turner syndrome.

INTRODUÇÃO

Aneuploidia dupla envolvendo monossomia do cromossomo X e trissomia do cromossomo 21 é um evento raro. Na literatura foram encontrados 38 casos, dos quais 30 eram meninas com sinais clínicos de síndrome de Down e/ou Turner e várias combinações de mosaicismos¹⁻¹². Oito pacientes tinham o cromossomo Y, dos quais seis eram fenotipicamente do sexo masculino^{9,12-15} e dois tinham genitália ambígua¹⁶⁻¹⁷. Todos esses relatos descreveram os aspectos clínicos; entretanto, não foi realizado acompanhamento clínico e uma avaliação de suas consequências.

Descreve-se o primeiro caso conhecido desta aneuploidia dupla no Brasil. Trata-se, também, do primeiro relato desta condição clínica abordando aspectos da história natural do paciente, o que poderia orientar o seguimento clínico de casos semelhantes.

RELATO DE CASO

Criança nascida de pais não consanguíneos (pai com 35 anos e mãe com 32) foi encaminhada ao Serviço de Genética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) por apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e sinais clínicos sugestivos de síndrome de Down. A gestação evoluiu sem intercorrências, o parto foi normal e a termo. O recém-nascido pesou 3 400g (P25 < P<P50), mediu 49cm (P50), com perímetro cefálico de 34cm (P50); o índice de Apgar foi 10, aos cinco minutos. A mãe referiu circular de cordão em região cervical. No período neonatal apresentou hipoglicemia e foi necessária internação por três dias. A mãe referiu sucção débil.

Por ocasião da primeira avaliação genético-clínica, aos 11 meses de idade, a criança pesava 8 100g (<P5), tinha 76cm de altura (P50<P<P75), perímetro craniano igual a 46cm (P50) e sentava sem apoio. As alterações dismórficas observadas foram: face triangular, fronte alta, implantação alta de cabelo na fronte, hipoplasia maxilar, leve ptose palpebral, fendas palpebrais oblíquas para cima, filtro apagado, micrognatia, hipertelorismo mamário, fovea coccígea, genitália masculina normal e calcâneo proeminente. Os exames de ultrassom abdominal e pélvico, assim como a ecocardiografia, foram normais.

A cultura de linfócitos de sangue periférico do paciente foi preparada de acordo com a técnica de Moorhead *et al.*¹⁸. Pela técnica de coloração para banda G (GTG - banda G pela Tripsina e corante Giemsa), o exame de cariótipo revelou 45,X/47,XY,+21 em 97 metáfases, na proporção 60:37 (Figuras 1 e 2). O cultivo de fibroblastos utilizando fragmentos de pele mostrou cariótipo 45,X/47,XY,+21 (proporção 72:28). Os pais apresentaram cariótipo normal¹⁹. A criança foi encaminhada para terapias de estimulação; entretanto, não houve anuência da família e o tratamento não foi realizado.

Foi relatado que o paciente andou sozinho com 22 meses e apresentou refluxo gastroesofágico, sem necessidade de procedimento cirúrgico. Ao retornar ao Serviço de Genética, a criança pesava 10 900g (P5<P<P10), estava com 83cm de altura (P5<P<P10), perímetro cefálico igual a 47,5cm (P25) e curva de crescimento normal¹⁹. Nesse momento, foi reforçado à família sobre a necessidade e a importância de estimulação especializada.

Sinais mais evidentes de atraso do desenvolvimento foram observados aos 38 meses de idade. Neste momento foi iniciada a estimulação. Os pais relataram que a criança falou sentenças simples aos

29 meses. Aos cinco anos, frequentava escola regular com dificuldade no aprendizado, realizava atendimento psicológico e fonoterapia por atraso de fala.

Com cinco anos e nove meses a avaliação oftalmológica revelou hipermetropia e estrabismo.

A partir dos seis anos, evoluiu com ganho ponderal acelerado, e por volta dos oito anos foi iniciada reeducação alimentar. Nesta mesma época, foi detectado hipotireoidismo (TSH=10,3mUI/mL e

$T_4L=0,8\text{ng/dL}$, anti-TPO=126UI/mL) e introduziu-se reposição hormonal com levotiroxina sódica.

Aos 12 anos e 7 meses o paciente cursava, com dificuldade, a 5ª série em escola regular. Estadiamento puberal G1P2. Usava levotiroxina sódica (100 μcg /dia), com TSH=2,68mUI/mL e $T_4L=1,26\text{ng/dL}$.

Os parâmetros antropométricos do período de seguimento encontram-se na Tabela 1.

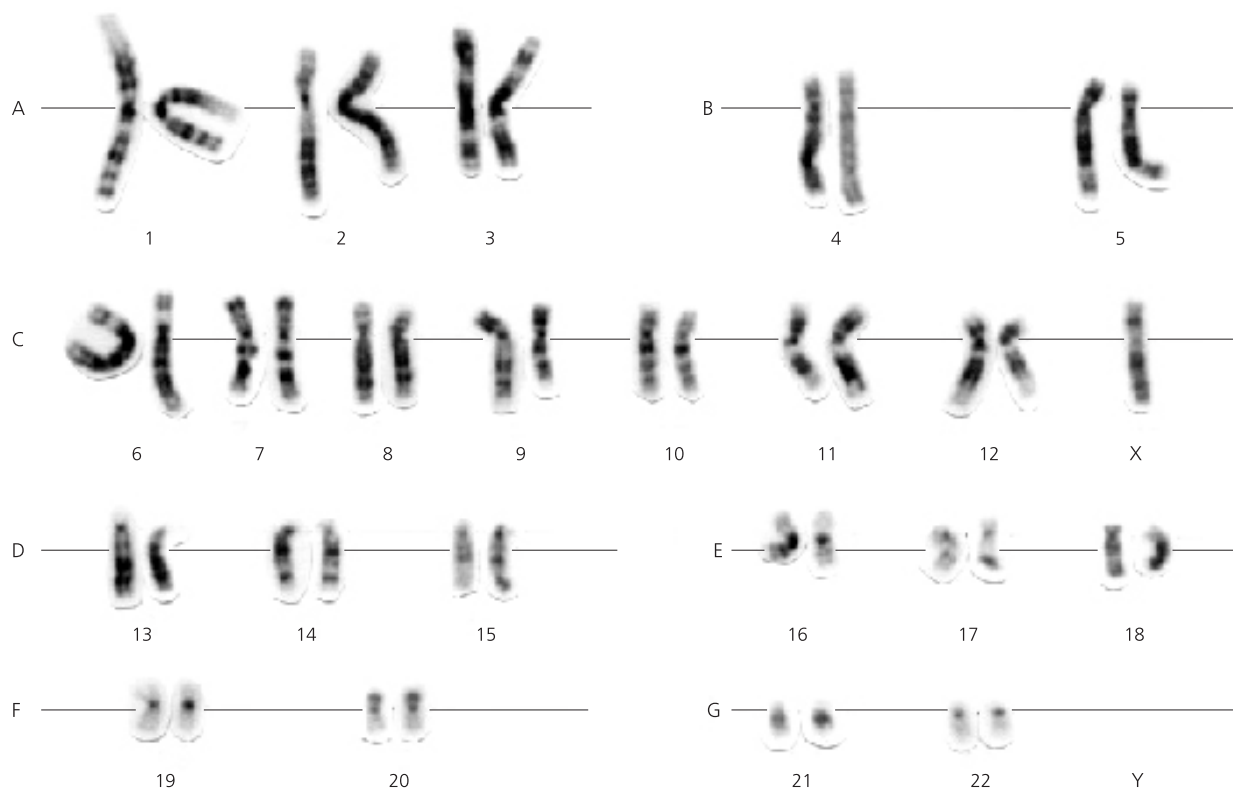


Figura 1. Cariótipo mostrando linhagem 45,X do caso relatado. Laboratório de Citogenética Humana da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (1994).

Tabela 1. Descrição dos dados antropométricos do caso relatado, durante o seguimento de 10 anos. Serviço de Genética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, período de 1994 a 2004.

Idade	Peso (gramas)	Percentil	Estatura (cm)	Percentil
11 meses	8 100	<P5	76,0	P50<P<P75
26 meses	10 900	P5<P<P10	83,0	P5<P<P10
5 anos e 9 meses	18 500	P25	107,0	P5<P<P10
10 anos e 3 meses	41 200	P75<P<P90	130,7	P5<P<P10
12 anos e 7 meses	51 200	P75<P<P90	140,3	P5

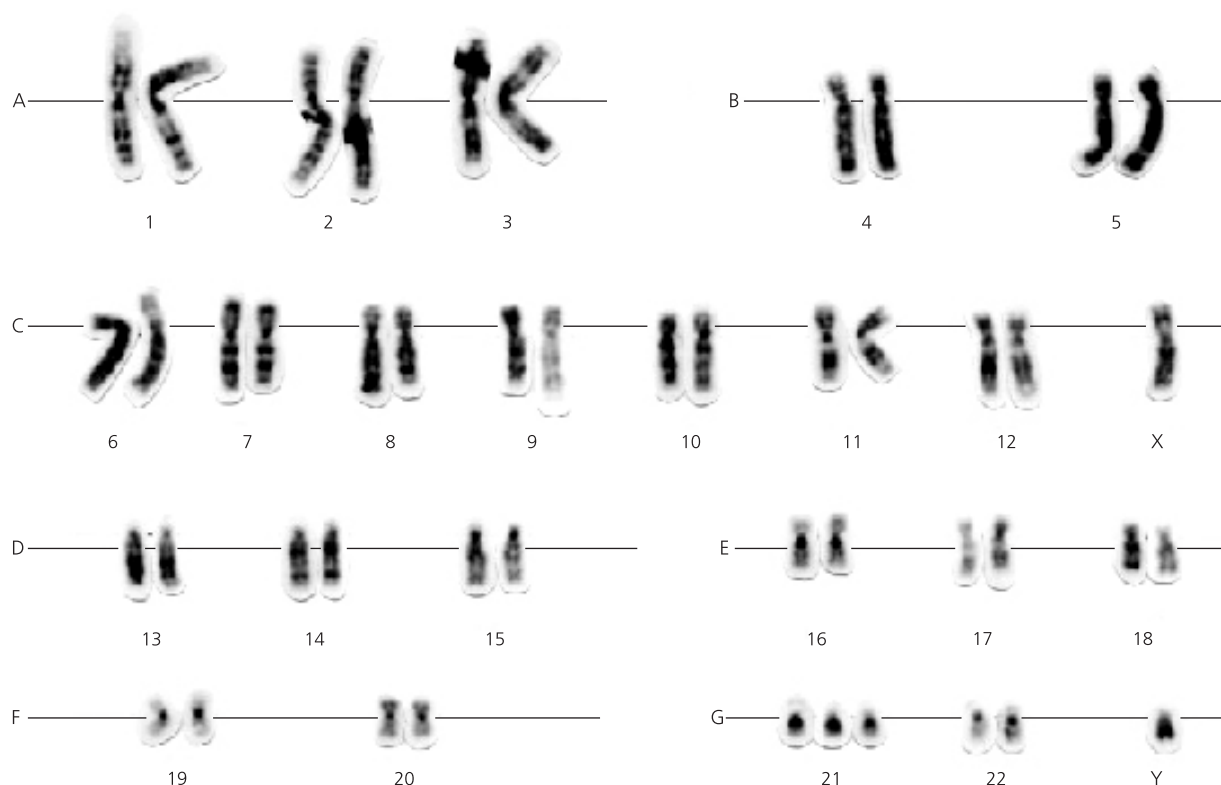


Figura 2. Cariótipo mostrando linhagem 47,XY,+21 do caso relatado. Laboratório de Citogenética Humana da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (1994).

Tabela 2. Correlação cariotípica e fenotípica dos casos de mosaïcismo Down-Turner descritos na literatura.

Casos	Autores	Cariótipo	Genitália Externa
1	Edgren <i>et al.</i> ¹³	45,X/46,XY/47,XY,+21	M
2	Prieur <i>et al.</i> ¹⁴	45,X/47,XY,+21	M
3	Hustinx <i>et al.</i> ¹⁵	45,X/47,XY,+21	M
4	Santos Mello <i>et al.</i> ¹⁶	46,X,+21/47,XY,+21	A
5	Yeung & Yang ¹⁷	46,X,+21/47,XY,+21	A
6	Sparagana <i>et al.</i> ²⁵	45,X/46,XY/47,XY,+21	M
7	Van Buggenhout ⁹	45,X/46,X,+21/47,XY,+21	M
8	Zaki <i>et al.</i> ¹²	45,X/47,XY,+21	M
9	Caso descrito	45,X/47,XY,+21	M

A: ambígua; M: masculina.

DISCUSSÃO

Aneuploidias duplas envolvendo cromossomos autossomos e sexuais são raras. Entre estas, destaca-se o mosaïcismo Down-Turner, mais frequentemente detectado em meninas do que em meninos⁸⁻¹⁰. Na literatura, foram descritos oito casos com

envolvimento do cromossomo Y, sendo que dois tinham genitália ambígua (Tabela 2).

Indivíduos afetados pelo mosaïcismo Down-Turner apresentam características clínicas predominantes da síndrome de Down^{2,4,6,8,12}. Este aspecto pôde ser observado neste paciente, com destaque

para o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, *deficit* intelectual, hipotireoidismo, braquicefalia, hipoplasia malar e fendas palpebrais oblíquas para cima.

Atraso mental e motor e/ou outros defeitos congênitos podem ser influenciados pela proporção e distribuição das linhagens celulares aneuploides nos tecidos²⁰. Este caso mostrou atraso de desenvolvimento mental e motor leve, compatível com o mosaicismos encontrado no exame de cariótipo a partir da cultura de pele, ou seja, 45,X/47,XY,+21 (proporção 72:28). Ressalta-se que, embora tenham existido intercorrências neonatais não esclarecidas, como hipoglicemia, a trissomia 21 em mosaico neste indivíduo deve ser a principal etiologia deste achado.

Ainda com relação à alta proporção de células 45,X (61,9% em linfócitos e 72% em pele), é interessante notar que o paciente apresentava genitália masculina normal. Isto sugere que estas foram derivadas de células trissômicas que apresentam o cromossomo Y. O embrião humano, até a sétima semana após a fertilização, apresenta a gônada indiferenciada. Na presença de genes SRY e outros que participam da diferenciação sexual masculina, a gônada diferencia-se em testículo. Sob a influência dos hormônios produzidos por estes, define-se a genitália externa.

Uma possível explicação para esta aneuploidia dupla ter ocorrido poderia ser uma não disjunção pré-zigótica, resultando no zigoto 47,XY,+21, seguida de um retardo na anáfase pós-zigótica dos cromossomos Y e 21, resultando em uma linhagem celular 45,X. Harada *et al.*²¹, utilizando técnicas de biologia molecular em um feto de 17 semanas, determinaram que a possível origem do mosaicismos 45,X/47,XX,+21 teria sido a não disjunção da primeira divisão meiótica materna, seguida de perda dos cromossomos X e 21 derivados da mãe, durante a primeira divisão mitótica.

CONCLUSÃO

A preocupação médica neste caso inclui duas questões distintas: 1) dificuldade de aceitação (ou

negação) do diagnóstico pela família, resultando no atraso de atendimento adequado e, conseqüentemente, comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor da criança; 2) necessidade de parâmetros a serem seguidos no acompanhamento clínico. Como se tratava de aneuploidia dupla, foi necessário recorrer às recomendações internacionais para ambas as síndromes²²⁻²⁴, o que permitiu a detecção da alteração oftalmológica e do hipotireoidismo. Esses dois achados são comuns em ambas as condições clínicas, além de serem passíveis de diagnóstico e tratamento apropriados.

O paciente teve uma boa evolução estatural e, no momento, apresenta estatura no percentil P5 da curva de crescimento normal. A opção por este parâmetro decorreu-se da dificuldade na indicação de uso de uma curva de crescimento específica, quer para síndrome de Down²³, quer para síndrome de Turner²². De todo modo, este indivíduo encontra-se acima dos valores médios de altura para as duas condições. O ganho ponderal foi acelerado, o que tem sido controlado com reeducação alimentar e atividade física, com boa adesão do paciente e seus familiares.

Quanto ao desenvolvimento gonadal, considerando que puberdade atrasada no sexo masculino é definida como o não desenvolvimento gonadal até os 14 anos, não se pode referir alteração neste momento. Assim, o acompanhamento clínico faz-se necessário.

Concluindo, é importante salientar que, firmado o diagnóstico, medidas de estimulação e monitoramento clínico são fundamentais para a melhoria da qualidade de vida dos portadores desta condição. A descrição do seguimento de outros casos poderá contribuir para uma melhor caracterização da história natural desta condição clínica e determinar demais cuidados antecipatórios específicos.

REFERÊNCIAS

1. Villaverde MM, Da Silva JA. Turner-mongolism polysyndrome: review of the first eight known cases. *J Am Med Assoc.* 1975; 234(8):844-7.

2. Townes PL, White MR, Stiffler SJ, Goh K. Double aneuploidy. Turner-Down syndrome. *Am J Dis Child.* 1975; 129(9):1062-5.
3. Singh DN, Osborne RA, Hennigar GR, Barnett CD. Mosaic double aneuploidy of X and G chromosomes. *Am J Ment Defic.* 1975; 79(6):644-7.
4. Gatrad AR. Congenital dislocation of the knees in a child with Down-mosaic Turner syndrome. *J Med Genet.* 1981; 18(2):148-51.
5. MacFaul R, Turner T, Mason MK. Down's/Turner's mosaicism: double aneuploidy as a rare cause of missed prenatal diagnosis of chromosomal abnormality. *Arch Dis Child.* 1981; 56(12):962-3.
6. Jansen S, Kruger AJ, Liebenberg G. Turner/Down mosaicism: a case report. *S Afr Med J.* 1991; 79(12):731-2.
7. Moreno Esteban B, Silva Garcia VA, Perez Perez P, Apitz JJ, Camarero A, Sanchez P, et al. Consideraciones en torno a un caso singular de síndrome de Turner (mosaico 45 XO/46 XX-trisomía 21). *Rev Clin Esp.* 1980; 157(3):201-3.
8. Digilio MC, Mingarelli R, Marino B, Giannotti A, Melchionda S, Dallapiccola B. Congenital cardiac defect in a patient with mosaic 45,X/46,XX,i(21q) karyotype. *Clin Genet.* 1994; 46(3):268-70.
9. Van Buggenhout GJCM, Hamel BJC, Trommelen JCM, Mieloo H, Smeets DFCM. Down-Turner syndrome: case report and review. *J Med Genet.* 1994; 31(10):807-10.
10. Jaruratanasirikul S, Jinorose U. An infant with Down-Turner double aneuploidy: A case report and literature review. *J Med Assoc Thai.* 1995; 78(2):108-11.
11. Musarella MA, Verma RS. An infant with Turner-Down aneuploidy and massive capillary hemangioma of the orbit: a case report with review. *Ann Génét.* 2001; 44(2):67-70.
12. Zaki MS, Kamel AA, El-Ruby M. Double aneuploidy in three egyptian patients: Down-Turner and Down-Klinefelter síndromes. *Genet Couns.* 2005; 16(4):393-402.
13. Edgren J, Chapelle A, Kääriäinen R. Cytogenetic study of seventy-three patients with Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1966; 10:47-62.
14. Prieur M, Dutrillaux B, Carpentier S, Berger R, Raoul O, Rethoré M, et al. Mosaïque 45,X/47,XY, +21. *Ann Génét.* 1972; 15(3):195-6.
15. Hustinx TWJ, Ter Haar BGA, Scheres JMJC, Rutten FJ. Autosomal/heterosomal mixoploidy: a report on two patients, a female with a 45,X/47,XX,+21 and a male with a 45,X/47,XY,+21 chromosome constitution. *Ann Génét (Paris).* 1974; 17(4):225-34.
16. Santos Mello R, Souza OA, Santos Mello EMKS, Pimentel EC. Patient with Down's syndrome and male pseudo-hermaphroditism with a 47,XY,+21/46,X,+21 karyotype. *Clin Genet.* 1974; 5(3):259-62.
17. Yeung CY, Yang L. Down's syndrome with X0/XY mosaicism. *Acta Paediatr Scand.* 1976; 65(3):391-5.
18. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960; 20:613-6.
19. National Center for Health Statistics [journal online]. Clinical growth charts - set 1: clinical charts with 5th and 95th percentiles. 2000. [access 2007 Mar. 28]; (19). Available from: <<http://www.cdc.gov/growthcharts>>.
20. Robinson WP, Binkert F, Bernasconi F, Lorda-Sanchez I, Werder EA, Schinzel AA. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosomal gain or loss and possible role for cell selection. *Am J Hum Genet.* 1995; 56(2):444-51.
21. Harada N, Abe K, Nishimura T, Sasaki K, Ishikawa M, Fujimoto M, et al. Origin and mechanism of formation of 45,X/47,XX,+21 mosaicism in a fetus. *Am J Med Genet.* 1998; 75(4):432-7.
22. Frías JL, Davenport ML, Committee on genetics and section on endocrinology: health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatr.* 2003; 111(3):692-702.
23. Van Cleve SN, Cohen WI. Part I: clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *J Pediatr Health Care.* 2006; 20(1):47-54.
24. Van Cleve SN, Cannon S, Cohen WI. Part II: clinical practice guidelines for adolescents and young adults with Down syndrome: 12 to 21 years. *J Pediatr Health Care.* 2006; 20(3):198-205.

Recebido em: 30/10/2007

Versão final reapresentada em: 28/10/2008

Aprovado em: 25/11/2008