

---

## ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR DE UNA PACIENTE CON PENTASOMIA DEL CROMOSOMA X.

### Clinical and Molecular Analysis of a Patient with X-Chromosome Pentasomy.

HEIDI ELIANA MATEUS ARBELAEZ<sup>1</sup>, M.D., M.Sc.; CLAUDIA TAMAR SILVA ALDANA<sup>1</sup>, M.Sc.; NORA CONSTANZA CONTRERAS BRAVO<sup>1</sup>, M.Sc.; SANDRA YANETH OSPINA<sup>2</sup>, M.D., M.Sc.; DORA JANETH FONSECA MENDOZA<sup>1</sup>, M.Sc.

<sup>1</sup> Unidad de Genética, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario. Carrera 24 # 63C-69. Tel.: 347 45 70, ext. 266. Fax: 310 12 75. Bogotá, Colombia. hmateus@urosario.edu.co

<sup>2</sup> Hospital de San José. Bogotá, Colombia. solospina@yahoo.es

Presentado 10 de marzo de 2009, aceptado 2 de septiembre de 2009, correcciones 15 de octubre de 2009.

#### RESUMEN

**Introducción:** la Pentasomía del X (49,XXXXX) es una alteración cromosómica poco frecuente, que afecta a mujeres y fue descrita en 1963 por Kesaree y Wooley. Hasta la fecha se han reportado menos de 30 casos en la literatura. Se presenta un caso de pentasomía del cromosoma X, y mediante técnicas de biología molecular (microsatélites) se determinó el origen materno de los cromosomas X adicionales. **Caso clínico:** paciente de 28 meses, con talla baja proporcionada, braquicefalia, fascies característica, genitales externos femeninos con labios mayores hipoplásicos, braquidactilia, clinodactilia bilateral del quinto dedo, luxación de rodilla derecha, deformidad en varo. Se realizó cariotipo en sangre periférica que reportó un complemento cromosómico 49,XXXXX. **Materiales y métodos:** se realizó extracción de ADN y PCR para la amplificación de ocho microsatélites o *STR's* tetra y dinucleotídicos situados a lo largo del cromosoma X. Los productos amplificados se analizaron en el secuenciador ALF EXPRESS. Con la información alélica se realizó la construcción del haplotipo y el análisis de dosis génica mediante la determinación del área bajo la curva. **Resultados y discusión:** el análisis de los ocho *STR's* realizados en la paciente y sus padres, permitió establecer que los cromosomas X extras corresponden a información alélica heredada de la madre. Se analizan los resultados y los eventos que se han documentado como relacionados con los fenómenos de no disyunción. **Conclusión:** el origen de la doble no disyunción que generó la pentasomía es materna, en donde un ovulo tetrasómico, con cuatro copias de cromosoma X fue fecundado con un espermatozoide monosómico normal.

**Palabras clave:** aberraciones cromosómicas sexuales, Cromosoma X, S. pentaX, No disyunciones, haplotipos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pentasomy X is a rare chromosomal disorder which affects women. It was first described in 1963 by Kesaree and Wooley. Up to date, less than 30 cases have been reported. We report a case of 28 month old female patient with clinical features of Pentasomy X. Cytogenetic and molecular analysis revealed that her karyotype was 49,XXXXX and that the additional X chromosomes were maternal in origin. **Case report:** We present a 28 month old female patient with short stature, brachycephaly, characteristic facies, with female external genitalia, hypoplastic labia majora, brachydactyly, bilateral clinodactyly of the fifth finger, dislocation of the right knee with genu varum deformities. Chromosome analysis revealed a karyotype of 49, XXXXX. **Materials and methods:** We performed DNA extraction and subsequent PCR amplification of 8 microsatellites (*STR's*) throughout the X chromosome. The amplified products were analyzed in the ALF EXPRESS sequencer. The allelic information obtained was used to construct haplotypes and to analyze gene dosage through the determination of the area under the curve. **Results and discussion:** Through the analysis of eight *STR's* in the patient and her parents we were able to determine that the extra X chromosomes were inherited from the mother. We analyze our results and other well documented events that have been related to non-disjunctions. **Conclusion:** We confirmed through molecular analysis of X-linked DNA markers that the aneuploidy developed from two maternal non-disjunctions.

**Key words:** Sex Chromosome Abnormalities, Diagnosis, DNA, Medical Genetic, Nondisjunctions, Microsatellite Repeats

## INTRODUCCIÓN

La Pentasomía del X (49,XXXXX) es una alteración cromosómica poco frecuente, que afecta solamente a las mujeres y fue descrita por primera vez en el hombre en 1963 por Kesaree y Wooley (Kesaree y Wooley, 1963). Hasta la fecha se han reportado menos de 30 casos en la literatura (Kesaree y Wooley, 1963, Ricci *et al.*, 1968; Zajackowska *et al.*, 1970; Sergovich *et al.*, 1971; Yamada y Neriishi, 1971; Larget-Piet *et al.*, 1972; Giovannucci-Uzielli *et al.*, 1975; Kaufman *et al.*, 1975; Mulcahy y Stevens 1975; Tumba *et al.*, 1977;; Dryer *et al.*, 1979; Schroeter *et al.*, 1980; Monheit *et al.*, 1980; Funderburk *et al.*, 1981; Zhang *et al.*, 1982; Fragoso *et al.*, 1982; Gómez-Valencia *et al.*, 1989; Deng *et al.*, 1991; Nakano *et al.*, 1992; Martini *et al.*, 1993; Leal *et al.*, 1994; Sijmons *et al.*, 1995; Myles *et al.*, 1995; Linden *et al.*, 1995; Cho *et al.*, 2004) y aunque su incidencia real es desconocida, se presume similar a la del síndrome 49,XXXXY, que ocurre en uno de cada 85.000 nacidos vivos (Sergovich *et al.* 1971). Esta pentasomía se caracteriza clínicamente por talla baja, retardo mental moderado a severo, microcefalia y otras malformaciones cráneo-faciales. Es también conocido con el nombre de síndrome Penta-X.

Los marcadores usados son los microsatélites o *STR's* (*Short Tandem Repeats*), que corresponden a segmentos cortos repetidos en tandem que varían en tamaño de acuerdo con una unidad básica de repetición y los hay desde dos hasta nueve repeticiones; en el presente estudio se analizaron ocho *STR's* distribuidos a lo largo del cromosoma X o

dispuestos dentro del gen de la distrofina, situado en Xp21, que mostraron unidades de variación de dos o cuatro nucleótidos. Cada *STR* presenta varios alelos que permiten construir haplotipos e identificar la información genética del cromosoma X paterno, de cada uno de los X maternos y así reconocer en el hijo, mediante análisis de dosis génica, en que cromosoma parental ocurrió el evento de no disyunción.

En este artículo presentamos un caso de pentasomía del cromosoma X, en el cual se identificó mediante biología molecular el origen materno de los cromosomas X adicionales.

#### CASO CLÍNICO

La paciente de 28 meses, es el producto de la primera gestación de padres no relacionados, madre de 36 años y padre de 38 años. El embarazo fue normal, controlado, sin complicaciones, parto vaginal eutócico, peso al nacer: 2.100 g (<Percentil 3), talla de 48 cm (Percentil 25). Se evidencia retardo en su desarrollo psicomotor, siendo sedente a los siete meses, gateó a los 11 meses y caminó a los 18 meses. Desde los 15 meses pronuncia bisílabos, actualmente tiene un vocabulario de menos de cinco palabras. Desde los primeros meses de vida ha presentado cuadros gripales recurrentes, síndrome coqueluchoide y prurigo estrófulo persistente.

Al examen físico se encuentra peso 10,5 kg (<Percentil 3), talla baja proporcionada de 80 cm (<Percentil 3), perímetro cefálico 46 cm (<Percentil 3), braquicefalia, fisuras mongoloides, epicanto, telecanto, estrabismo convergente, puente nasal ancho, nariz bulbosa, filtrum prominente, labio superior en arco de cupido, paladar integro, erupción dental normal, pabellones auriculares de implantación normal, no se observan fosetas o apéndices preauriculares. Cuello corto y ancho, implantación baja del pelo en la nuca. Tórax simétrico con teletelia y pezones hipoplásicos. Ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, ruidos respiratorios normales. Abdomen blando, globoso, sin visceromegalias. Genitales externos femeninos con labios mayores hipoplásicos, manos pequeñas, braquidactilia, clinodactilia bilateral del quinto dedo, luxación de rodilla derecha, deformidad en varo e hiperlaxitud articular (Fig. 1).



Figura 1. Paciente con Pentasomía X. Se observa talla baja proporcionada, braquicefalia, fisuras mongoloides, epicanto, telecanto, puente nasal ancho, nariz bulbosa, filtrum prominente, cuello corto y ancho, luxación de rodilla derecha, deformidad en varo.

Se realizó cariotipo en sangre periférica, en donde se analizaron 25 metafases, reportó un complemento cromosómico 49,XXXXX (Fig. 2).

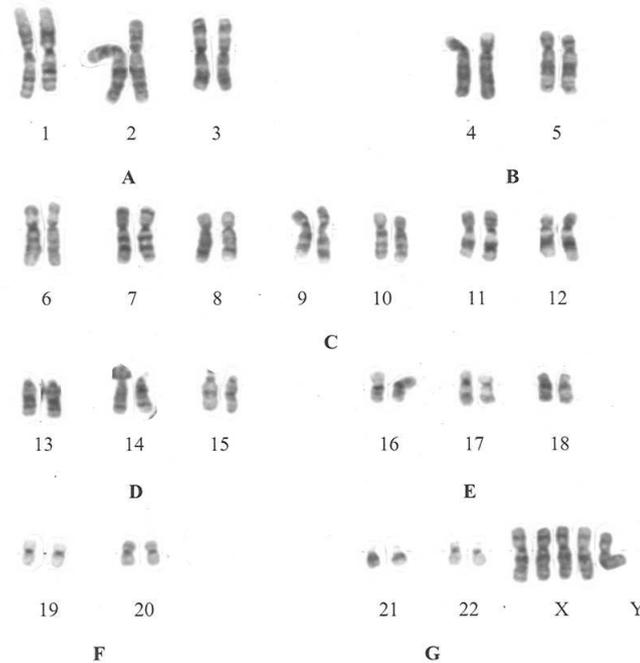


Figura 2. Cariotipo 49,XXXXX.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### ESTUDIO MOLECULAR

Se tomaron muestras de sangre periférica a la paciente y sus padres, para extracción de ADN mediante el Kit GFX (Invitrogen). Se realizó la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la amplificación de ocho microsatélites o *STR's* tetra y dinucleotídicos, cuatro situados a lo largo del cromosoma X y cuatro dentro del gen de la Distrofina (Xp21), (Fig. 3). La Reacción en Cadena de la Polimerasa para los *STR's* DXS6800, DXYS218, DXS990 y DXYS154 se hizo bajo las siguientes condiciones de amplificación: desnaturalización inicial a 94 °C por 5', 40 ciclos de desnaturalización parcial de 45", alineamiento a 61 °C 45", extensión a 72 °C 45" y extensión final a 72 °C por 5'. La mezcla de reacción se realizó a un volumen final de 20 ml con buffer de PCR 1X, primers 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5mM, dNTPs 0,04 mM y 1,2 U de Taq DNA polimerasa. Los primers usados en la amplificación fueron los descritos en OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>). La amplificación de los *STR* intragénicos del gen de la Distrofina DXS1214, DXS1237, DXS205 y DXS1219, se realizó con primers descritos en la página [www.dmd.nl/DMD\\_mPCR.html](http://www.dmd.nl/DMD_mPCR.html) (*Leiden Muscular Dystrophy Data pages*), bajo condiciones estandarizadas en nuestro laboratorio (Fonseca *et al.*, 2008). Todas las reacciones de PCR fueron realizadas en el Termociclador MJ Research. En cada montaje

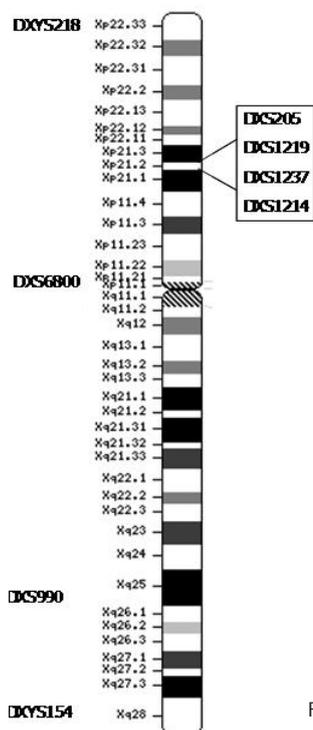


Figura 3. Localización de los STRs analizados sobre el cromosoma X.

se usó un control negativo de amplificación en donde se agregaba agua en vez de ADN con el objeto de verificar la presencia de posibles contaminantes de PCR. Los productos amplificados fueron sembrados sobre geles de poliacrilamida desnaturante (Reprogel® Pharmacia) y corridos en electroforesis vertical durante 200 minutos a 1.500 V, 60 mA y 50 °C en el secuenciador semiautomático ALF EXPRESS (Pharmacia®). El análisis se realizó con las aplicaciones ALFWin y Allelinks, que permitieron la asignación de los alelos, según el tamaño en pares de bases de los productos obtenidos para cada individuo analizado, teniendo como control de asignación los pesos reportados en la literatura para cada alelo de cada STR. En cada corrido se usó un marcador externo de 50-500 pb (Amersham) y uno interno de 300 pb (Amersham) que permitían asignar inequívocamente el alelo para cada persona. La información alélica fue organizada y analizada para cada miembro de la familia y se realizó la construcción del haplotipo para cada uno (Fig. 4). Acorde a los resultados obtenidos en los electroforetogramas los resultados para la hija con la pentasomia se dividían en monoalélico: cuando solo se observaba un pico de amplificación (Fig. 5A), dialélico: cuando se apreciaron dos picos de amplificación (Fig. 5B-C) y trialélico cuando aparecían tres (Fig. 5D). La dosis génica para la hija era determinada automáticamente por el secuenciador, que tenía en cuenta el área bajo la curva del producto amplificado para cada STR analizado, este cálculo permitió establecer la relación de dosis, de tal forma que la condición monoalélica corresponde a cinco dosis iguales del mismo alelo, la dialélica a una relación uno: cuatro (paterna: materna) y la trialélica uno: dos:dos (paterna:materna).

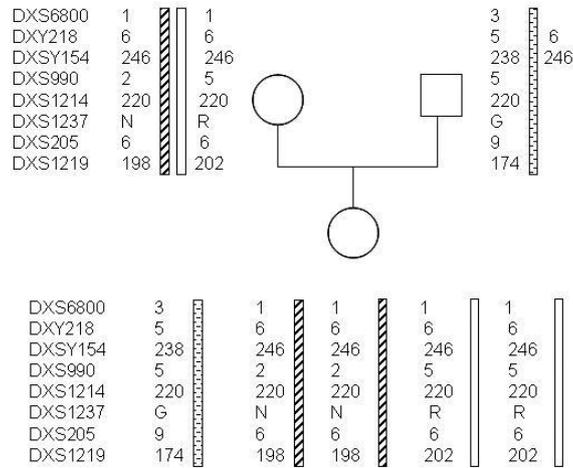


Figura 4. Haplotipos de los padres y la paciente con la pentasomía del cromosoma X. Se observa el cromosoma paterno y la doble copia de cada uno de los cromosomas maternos en la paciente.

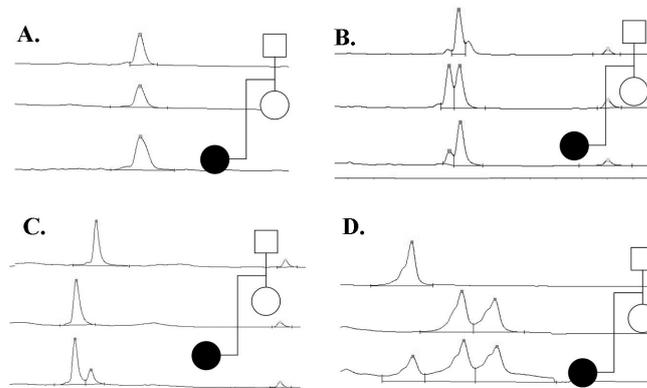


Figura 5. Análisis de STR's y dosis génica. A. Información alélica del sistema DXS1214 que ilustra una segregación monoalélica, en donde el probando presenta cinco copias del mismo. B Sistema DXS6800, se observa padre homocigoto, madre heterocigota e hija dialélica con una relación de dosis génica entre el STR materno y el paterno de 4:1. C. DXY218 en donde ambos padres son homocigotos y la hija es dialélica, con una relación de dosis génica de 4:1. D. Para el STR DXS1219 la madre es heterocigota y su hija tiene un patrón trialélico con un alelo paterno y dos alelos maternos en una relación 1:2:2.

Basándose en los haplotipos y en la dosis génica obtenida para cada alelo en la hija con la pentasomía se determinó el origen parental de la doble no disyunción.

## RESULTADOS

El análisis de los ocho STR's realizados en la paciente con la pentasomía y sus padres, permitió establecer el haplotipo para cada uno de ellos (Fig. 4). Los sistemas DXS6800,

DXSY218, DXSY154, DXS990 a lo largo del X y DXS205 del gen de la distrofina indicaron homocigocidad en la madre, lo cual llevó a que la hija afectada tenga un patrón dialélico, con cuatro dosis de estos alelos maternos y una dosis del alelo paterno (Fig. 5B-C). El sistema DXS1214 indicó que la información alélica del padre y la madre era la misma, y así la hija afectada recibió cinco dosis del mismo alelo para este STR (Fig. 5A). Los sistemas DXS1237 y DXS1419, indicaron que la madre era heterocigota para estas secuencias y la afectada muestra tres picos de amplificación, en donde cada alelo materno está en doble copia y el paterno en una copia simple (Fig. 5D).

El haplotipo de la paciente analizada indicó para todos los marcadores analizados una dosis génica del alelo materno heredado superior al alelo paterno. En los cinco STR en los que la madre era homocigota para el STR analizado, la hija era dialélica, con una relación de dosis génica de la información paterna y materna de uno:cuatro respectivamente; en el STR DXS1214 el padre y la madre portaban el mismo alelo, indicando que la hija era monoalélica con una dosis de cinco copias del mismo alelo de este marcador, para el caso de los STR DXS1219 Y DXS1237, la madre es heterocigota, y su hija trialélica con dosis génica de información paterna y materna de uno: dos: dos respectivamente.

Los resultados de los STR's se corroboran con los análisis de dosis génica y permiten determinar que el origen de la doble no disyunción ocurrió en la madre generando un ovulo tetrasómico, con cuatro copias de cromosoma X, que fue fecundado con un espermatozoide monosómico normal determinando un cigoto con pentasomía del X.

## DISCUSIÓN

El presente reporte de caso corresponde a una niña con cariotipo 49,XXXXX correspondiente a una pentasomía. El cuadro clínico es consistente con lo reportado previamente en la literatura, bajo peso y talla al nacer, la cual es en promedio de 2.312 g (Martini *et al.*, 1993) con facies característica dada por microcefalia, fisuras mongoloides, epicanto, telecanto, puente nasal deprimido, cuello corto y otros signos como hiperlaxitud y múltiples luxaciones, manos pequeñas y clinodactilia, los cuales estaban presentes en nuestro caso índice. Sin embargo no cursa con sinostosis radioulnar (presente en cerca del 50% de los casos reportados) (Martini *et al.*, 1993) ni problemas dentales, también relativamente comunes en este síndrome.

El análisis molecular realizado con los STR's mencionados, indicó en cuatro de ellos homocigocidad materna, para este caso a pesar de una aparente no informatividad, la comparación de la dosis génica de madre e hija permite establecer una relación de disomía vs. tetrasomía respectivamente. Los STR's heterocigotos en la hija resultaban en un patrón trialélico con una relación genética 2:2:1. Lo anterior indica que ambas condiciones de cigocidad son informativas y permiten establecer que el origen de los cromosomas X extras fue materno; resultado de la fusión de un óvulo tetrasómico producto de la no disyunción en meiosis I y II de los cromosomas X con un espermatozoide monosómico normal (Fig. 6). Solo un STR (DXS1214) fue homocigoto en la madre y hemicigoto en el padre, lo que no permitiría con su análisis individual determinar el origen parental que generó la aneuploidia.

Aunque la no disyunción es la principal causa de anomalías cromosómicas, las dobles no disyunciones sucesivas durante la ovogénesis son un fenómeno mucho menos fre-

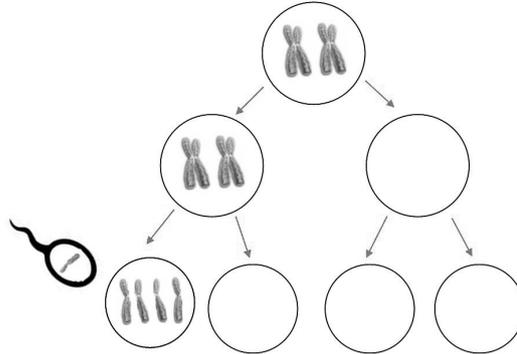


Figura 6. Esquema de la doble no disyunción de origen materno que origina la pentasomía.

cuenta, probablemente menor a  $10^{-6}$  (Saldanha, 1986). Estos eventos se correlacionan con edad materna avanzada, deterioro, falla o envejecimiento de proteínas de las fibras del huso, las cohesinas y las proteínas que hacen parte del punto de chequeo o *checkpoint* meiótico (Warren *et al.*, 1987 ; Sherman *et al.*, 1991; Hassold y Sherman, 2000).

El otro mecanismo que podría originar esta pentasomía (49,XXXXX) corresponde a un evento de no disyunción en meiosis II paterna y en meiosis I y II materna, siempre y cuando en esta última la separación de las cromátidas genere una célula con una y otra con tres cromosomas; esta última al ser fecundada con un espermatozoide disómico para el cromosoma X generará esta alteración numérica.

La razón del aumento de errores meióticos en los ovocitos dependiente de la edad de la mujer se ha atribuido a: La acumulación de alteraciones sobre el ovocito o su entorno a lo largo del tiempo, la disminución de las proteínas que mantienen unidas las cromátidas hermanas (Jeffreys *et al.*, 2003; Warburton, 2005), los *checkpoints* meióticos (Zwick *et al.*, 1999), la acumulación de daños dependientes del medio ambiente sobre la maquinaria meiótica a lo largo del tiempo o cambios genéticos como deleciones mitocondriales (Schon *et al.*, 2000; Van Blerkom, 2004; Warburton, 2005).

También se han relacionado los eventos no disyuncionales con fallas en la recombinación dadas por una no recombinación que genera bivalentes aquiasmáticos con alto riesgo de mala segregación de los cromosomas homólogos durante la meiosis I. Pueden también generarse bivalentes o intercambios pericentroméricos que conducen a fallas durante la segregación de las cromátidas hermanas en meiosis II, ya que los quiasmas (puntos de contacto entre los homólogos) proximales predisponen a que se genere un “enredo” o “enganche” entre los cromosomas homólogos durante la Meiosis I, el bivalente pasa intacto a la metafase II, generando un gameto disómico; además la presencia de un quiasma proximal puede interferir con la cohesión normal entre las cromátidas hermanas generando una separación prematura de las mismas en meiosis I, si las cromátidas se van unidas o migran al mismo polo durante la MI, habrá un chance del 50% de segregarse juntas en la MII, generando un aparente error en MII (Fig. 6) o eventualmente un doble error generando gametos trisómicos y tetrasómicos.

Adicionalmente, los errores no disyuncionales se han asociado con degradación temprana de las proteínas cohesinas, particularmente con rec 8 y con las cohesinas ORD

quienes median el contacto físico entre las cromátides y juegan un papel clave en la estabilización de los quiasmas (Pellestor, 2004). En cuanto a las no disyunciones y a las fallas en las proteínas que hacen parte del punto de chequeo (*checkpoint*) se ha reportado una disminución en los niveles de proteínas especializadas tales como MAD2 y BUB1 las cuales están directamente relacionadas con la edad materna con y el aumento en la incidencia de aneuploidías (Taylor *et al.*, 2004; Steuerwald *et al.*, 2001).

De esta manera, se puede apreciar que hay diversidad de causas para las no disyunciones, más allá de la edad materna, factor que aunque muy importante, no es el único que determina la formación de óvulos con información extra que lleve a aneuploidías.

Con la aplicación de análisis de ADN polimórfico informativo se ha logrado determinar el origen parental de la no disyunción que origina la formación de aneuploidías como la descrita en el presente reporte de caso. Este tipo de abordaje ha permitido determinar que la gran mayoría de pentasomías en cromosomas sexuales corresponden a eventos no disyuncionales que involucran el mismo padre, siendo este en todos los casos reportados hasta ahora en la literatura, de origen materno, esta misma observación se ha hecho para otras aneuploidías, lo que ha permitido hipotetizar que esta alta tasa de no disyunciones maternas obedece a que la impronta genómica de loci específicos sobre ciertos cromosomas determina la supervivencia del feto afectado; así no disyunciones paternas de cromosomas sexuales que llevarían a una pentasomía como la descrita sería totalmente incompatible con la vida (Muller *et al.*, 2000).

En las aneuploidías que involucran el cromosoma X como el síndrome Turner (45,X) y Klinefelter (47,XXY), el origen parental ha sido asociado a manifestaciones fenotípicas particulares, las no disyunciones de origen paterno influyen en el desarrollo psicomotor, crecimiento y habla, lo que ha llevado a pensar que la impronta genética afecta la expresión fenotípica en individuos con copias anormales del cromosoma X (Stemkens *et al.*, 2006; Iizuka *et al.*, 2001).

La posibilidad de sobrevivencia de las pentasomías en los cromosomas sexuales en relación a autosomas, es favorecida por el fenómeno de inactivación del cromosoma X, lo cual permite que el nivel de sobreexpresión de los genes dispuestos sobre este, sea modulado. Bajo esta hipótesis, la expresión fenotípica en los pacientes con esta anomalía cromosómica estaría dada por el hecho que 19% de los genes sobre el cromosoma X escapan al fenómeno de inactivación, produciéndose una sobreexpresión elevada (cuatro dosis extras) de estos (Bacú, 2007).

#### AGRADECIMIENTOS

Al paciente y su familia por toda su colaboración. A Lida Triviño, auxiliar de laboratorio y a la Dra. Rosana Sánchez, por su invaluable aporte a la realización de este estudio.

#### BIBLIOGRAFÍA

BACÚ DE VILLALOBOS D. Diferenciación sexual del cerebro: Genética vs. Epigenética. Medicina. 2007;67:397-402.

CHO YG, KIM DS, LEE HS, CHO SC, CHOI SI. A case of 49,XXXXX in which the extra X chromosomes were maternal in origin. J Clin Pathol. 2004;57(9):1004-1006.

DENG HX, ABE K, KONDO I, TSUKAHARA M, INAGAKI H, *et al.* Parental origin and mechanism of formation of polysomy X: an XXXXX case and four XXXXY cases determined with RFLPs. *Hum Genet.* 1991;86(6):541-544.

DRYER RF, PATIL SR, ZELLWEGER HU, SIMPSON JM, HANSON JW, *et al.* Pentasomy X with multiple dislocations. *Am J Med Genet.* 1979;4(4):313-321.

FONSECA D, SILVA C, MATEUS H. Detección de portadoras de distrofia muscular de Duchenne en familias colombianas mediante análisis de microsatélites. *Colombia Médica.* 2008;39(2)S2:7-13.

FRAGOSO R, HERNANDEZ A, PLASCENCIA ML, NAZARA Z, MARTINEZ Y. 49,XXXXX syndrome. *Ann Genet.* 1982;25(3):145-148.

FUNDERBURK SJ, VALENTE M, KLISAK I. Pentasomy X: report of patient and studies of X-inactivation. *Am J Med Genet.* 1981;8(1):27-33.

GÓMEZ-VALENCIA L, NÁJERA-MARTÍNEZ P, MORALES-HERNÁNDEZ A, MARTÍNEZ-DÍAZ DE LEÓN A. Penta-X syndrome. Report of a case with 47,XXX/48,XXX/49,XXXX mosaicism. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1989 Jun;46(6):417-421.

GIOVANNUCCI-UZIELLI ML, TORRICELLI F, SALVATORI Q, CONSUMI I, DONZELLI GP, SEMINARA S. 49,XXXXX chromosome equipment in a girl with psychophysical underdevelopment. *Minerva Pediatr.* 1975; 27(40):2220-2229.

HASSOLD T, AND SHERMAN S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. *Clin Genet.* 2000;57(2):95-100.

IITSUKA Y, BOCK A, NGUYEN DD, SAMANGO-SPROUSE CA, SIMPSON JL, BISCHOFF FZ. Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47,XXY and 48,XXYY Klinefelter patients. *Am J Med Genet.* 2001;98:25-31.

JEFFREYS CA, BURRAGE PS, BICKEL SE. A model system for increased meiotic nondisjunction in older oocytes. *Curr Biol.* 2003;18:498-503.

KAUFMAN L, SEKHON GS, BRAZYJE, SIVAKOFF MC, HATAHET G. 49,XXXXX syndrome in a neonate. *Birth Defects.* 1975;11(5):333.

KESAREE N, WOOLLEY PV. A phenotypic female with 49 chromosomes, presumably XXXXX. a case report. *J Pediatr.* 1963;63:1099-103.

LARGET-PIET L, RIVRON J, BAILLIF P, DUGAY J, EMERIT I, *et al.* 49, XXXXX syndrome in a 5-year-old girl. *Ann Genet.* 1972 Jun;15(2):115-119.

LEAL CA, BELMONT JW, NACHTMAN R, CANTU JM, MEDINA C. Parental origin of the extra chromosomes in polysomy X. *Hum Genet.* 1994 Oct;94 (4):423-426.

Leiden Muscular Dystrophy Data pages, DMD/BMD deletion detection using multiplex PCR, last modified March 3, 2007. Disponible en [http://www.dmd.nl/DMD\\_mPCR.html](http://www.dmd.nl/DMD_mPCR.html)

LINDEN MG, BENDER BG, ROBINSON A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics.* 1995;96(4Pt1):672-682.

MARTINI G, CARILLO G, CATIZONE F, NOTARANGELO A, MINGARELLI R, DALLAPICCOLA B. On the parental origin of the X's in a prenatally diagnosed 49,XXXXX syndrome. *Prenat Diagn.* 1993;13(8):763-766.

MONHEIT A, FRANCKE U, SAUNDERS B, JONES KL. The penta-X syndrome. *J Med Genet.* 1980;17(5):392-396.

MULCAHY MT, STEVENS JB. Pentasomy of X chromosome. *Lancet.* 1975; 2:1213-4.

MULLER F, REBIFFÉ M, TAILLANDIER A, OURY JF, MORNET E. Parental origin of the extra chromosome in prenatally diagnosed fetal trisomy 21. *Hum Genet.* 2000;106(3):340-344.

---

MYLES TD, BURD L, FONT G, MCCORQUODALE MM, MCCORQUODALE DJ. DANDY-WALKER Malformation in a fetus with pentasomy X (49,XXXXX) prenatally diagnosed by fluorescence in situ hybridization technique. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10 (5):333-336.

NAKANO S, SASAME A, AZUKIZAWA S, KIGOSHI T, UCHIDA K, *et al.* Pentasomy X mosaic in two adult sisters with diabetes mellitus. *Intern Med.* 1992; 31(9):1102-1106.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Online Mendelian Inheritance in Man. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>. Septiembre del 2009

PELLESTOR F. Maternal age and chromosomal abnormalities in human oocytes. *Med Sci.* 2004;20(6-7):691-696.

RICCI N, DALLAPICCOLA B, VENTIMIGLIA B, TIEPOLO L, FRACCARO M. 48,XXXX-49,XXXXX mosaic: asynchronies among the late-replicating X chromosomes. *Cytogenetics.* 1968;7(4):249-259.

SALDANHAI PH. Penta-X syndrome: a comparative study. *Braz J Genet.* 1986;9(1):141-160.

SCHON EA, KIM SH, FERREIRA JC, MAGALHAES P, GRACE M, *et al.* Chromosomal nondisjunction in human oocytes: is there a mitochondrial connection? *Human Reproduction.* 2000;15(S2):160-172.

SCHROETER C, JÄHRIG K, WEINKE I. A new case of pentasomy X. *Helv Paediatr Act.* 1980;35(3):233-241.

SERGOVICH F, UILENBERG C, POZSONYI J. The 49,XXXXX chromosome constitution: similarities to the 49,XXXXY condition. *J Pediatr.* 1971;78(2):285-290.

SHERMAN SL, TAKEAESU N, FREEMAN SB, GRANTHAM M, PHILIPS C, *et al.* Trisomy 21 : association between reduced recombination and nondisjunction. *Am J Hum Genet.* 1991;49:608-620.

SIJMONS RH, VAN ESSEN AJ, VISSER JD, IPRENBURG M, NELCK GF, *et al.* Congenital knee dislocation in a 49,XXXXY boy. *J Med Genet.* 1995;32(4):309-311.

STEMKENS D, ROZA T, VERRIJ L, SWAAB H, VAN WERKHOVEN MK, *et al.* Is there an influence of X-chromosomal imprinting on the phenotype in Klinefelter syndrome? A clinical and molecular genetic study of 61 cases. *Clin Genet.* 2006;70(1):43-48.

STEUERWALD N, COHEN J, HERRERA RJ, SANDALINAS M, BRENNER CA. Association between spindle assembly checkpoint expression and maternal age in human oocytes. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(1):49-55.

TAYLOR SS, SCOTT MI, HOLLAND AJ. The spindle checkpoint: a quality control mechanism which ensures accurate chromosome segregation. *Chromosome Res.* 2004; 12(6):599-616.

TUMBA A, FRYNS JP, VAN OOTEGHEM G, VAN DEN BERGHE H. Le syndrome 49, XXXXX: a propos d'un Nouveau cas. *Union Med Can.* 1977;106:226-30.

VAN BLERKOM J. Mitochondria in human oogenesis and preimplantation embryogenesis engines of metabolism, ionic regulation and developmental competence. *Reproduction.* 2004;128:269-280.

WARBURTON D. Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenetic and Genome Res.* 2005;111:256-270.

WARREN AC, CHAKRAVARTI A, WONG C, SLAUGENHAUPT SA, HALLORAN SL, *et al.* Evidence for reduced recombination on the nondisjoined chromosomes 21 in Down syndrome. *Science* 1987;237:652-654.

YAMADA Y, NERIISHI S. Penta X (49,XXXXX) chromosome constitution: a case report. *Jinrui Idengaku Zasshi*. 1971;16(1):15-21.

ZAJACZKOWSKA K, KORNISZEWSKI L, WOLFF-PLODOWSKA A. A case of quintuple-X syndrome (49,XXXXX). *J Ment Defic Res*. 1970;14:305-311.

ZHANG RH, PAN NH, LI XF, WANG XQ, WU M. A case of 49,XXXXX syndrome. *Chin Med J*. 1982;95(12):891-894.

ZWICK ME, SALSTROM JL, LANGLEY CH. Genetic variation in rates of nondisjunction: association of two naturally occurring polymorphism in the chromokinesin nod with increased rates of nondisjunction in *Drosophila melanogaster*. *Genet*. 1999;152:1605-1614.