



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO-FARMACOBIOLOGÍA

T E S I N A

“GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE
KLINEFELTER”

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA - FARMACOBIOLOGA

PRESENTA:

TERESITA DE JESÚS MENDOZA BALDERAS

ASESOR:

D.C (BIOLOGÍA CELULAR). CARLOS CORTÉS PENAGOS

MORELIA, MICHOACÁN

JUNIO DEL 2013



REVISORES

Q.F.B. VIRGINIA CAMPOS CABRERA

Q.F.B. MINDY VIEYRA CAMPOS

QFB-CITOGENETISTA. CARLOS ALONSO MUÑOZ

MÉDICO. VÍCTOR DANIEL BÁRCENAS

D.C. MAURO MANUEL MARTÍNEZ PACHECO

PRESENTADA POR:
TERESITA DE JESÚS MENDOZA BALDERAS.

ANTE EL COLEGIO DE QUÍMICOS CLÍNICOS DEL ESTADO DE MICHOACÁN A.C.
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN QUÍMICO- FARMACOBIOLOGÍA

.

LA PRESENTE INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA SE REALIZA DURANTE EL DIPLOMADO TEÓRICO-PRÁCTICO EN DIAGNÓSTICO GENÉTICO MOLECULAR, ORGANIZADO POR EL COLEGIO DE QUÍMICOS CLÍNICOS DEL ESTADO DE MICHOACÁN A.C. AVALADO POR LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS “DR. IGNACIO CHÁVEZ” Y FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA.

A MIS PADRES

LETICIA Y EUTQUIO,

A QUIENES AMO PROFUNDAMENTE,
PORQUE SIN ELLOS NADA DE ESTO HABRIA
SIDO POSIBLE.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	II
ÍNDICE DE TABLAS.....	II
ABREVIATURAS	III
RESUMEN	IV
INTRODUCCIÓN.....	V
JUSTIFICACIÓN	VI
Capítulo I.....	1
1. Antecedentes históricos	2
1.1. Epidemiología	2
1.2. Características clínicas asociadas al síndrome	3
1.3. Diagnóstico diferencial.....	6
1.4. Complicaciones	6
1.5. Tratamiento	7
Capítulo II.....	8
2. Etiología y genética	9
2.1. Variantes del síndrome de Klinefelter.....	14
2.1.1. Cariotipo 48, XXYY.....	14
2.1.2. Cariotipo 48, XXXY.....	14
2.1.3. Cariotipo 49, XXXXY.....	14
2.2. Pruebas de diagnóstico citogenético.....	15
Capítulo III	18
3. Reporte de casos	19
3.1. Cariotipos	22
CONCLUSIÓN	24
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	25
GLOSARIO	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Características fenotípicas del síndrome de Klinefelter.....	4
Figura 2. Diferentes consecuencias de la no-disyunción.....	10
Figura 3. Frecuencia: Cariotipo XY y XXY.....	21
Figura 4. Estudios de diagnóstico médico presuntivo	21
Figura 5. Cariotipo 47, XXY	22
Figura 6. Cariotipo 47, XXY	22
Figura 7. Cariotipo 47, XXY	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Signos por edad asociados al síndrome de Klinefelter.....	4
Tabla II. Características clínicas del síndrome de Klinefelter.....	5
Tabla III. Cariotipos únicos y en mosaicos descritas para síndrome de Klinefelter	15
Tabla IV. Casos referidos en el año 2011.....	19
Tabla V. Casos referidos en el año 2012	20

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

RNA: Ácido ribonucleico

qh- : Heterocromatina centromérica con pérdida

qh+ : Heterocromatina centromérica con ganancia

r: Anillo

p: Brazo corto del cromosoma

q: Brazo largo del cromosoma

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

FISH: Hibridación *in situ* con inmunofluorescencia

LH: Hormona luteinizante

ICSI: Inyección intracitoplasmática de esperma

PAR1: Proteasa-activated receptor-1

AHC: Ligada a X adrenal congénita hipoplasia

CAG: Trinucleótido altamente polimorfo

PBDX: Gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma X

STS: Secuencia-tagged receptor-1

ZFX: Dedo de zinc X-cromosómica proteína

XIST: X-inactivo transcripción específica

RPS4X: Proteína ribosomal, X isoforma

DAX1: Hipoplasia suprarrenal región crítica en el cromosoma X

SRY: Determinante del sexo Y

SOX9: Factor de transcripción.

AZFc: Factor de azoospermia c

DAZ: Gen suprimido en la azoospermia.

BPY2: Gen que reside en el cromosoma Y

XIC: Proceso de inactivación del cromosoma X

RESUMEN

El síndrome de Klinefelter es una causa genética de infertilidad masculina humana, pero en muchos casos no se diagnostica debido a la variación sustancial en las manifestaciones clínicas y el limitado conocimiento del mismo síndrome. En el presente estudio se realizó una revisión actualizada de las variaciones genéticas asociadas al síndrome de Klinefelter con énfasis en la genética y el diagnóstico clínico. Los individuos afectados por este síndrome se caracterizan por hipogonadismo, azoospermia y ginecomastia. Fenotípicamente son individuos altos y delgados con extremidades relativamente largas y en adultos la característica más común es la infertilidad. Esta variabilidad fenotípica no solo se refiere a los signos considerados como parte del síndrome, sino a la frecuente asociación con otras anomalías congénitas, tumores y disfunción neurológica. Genéticamente este padecimiento se caracteriza por la presencia de al menos un cromosoma X adicional afectando a uno de cada 500 a 1000 habitantes. Un 75% de estos individuos tienen un cariotipo clásico 47, XXY y aproximadamente un 20% son mosaicos cromosómicos, siendo el más frecuente 46, XY/47, XXY. También existen variantes incluyendo 48, XXYY, 48, XXXY y 49, XXXXY en un 5% de los casos. Las pruebas de diagnóstico pueden realizarse en etapa prenatal y postnatal donde el cariotipo se mantiene como la prueba de referencia del análisis cromosómico y representa el método genético más utilizado. Algunos avances se han incorporado a la citogenética, como la tecnología de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y técnicas cuantitativas de reacción en cadena de polimerasa con fluorescencia (QF-PCR) la cual puede ser utilizada en el diagnóstico de este síndrome. El tratamiento de pacientes con síndrome de Klinefelter incluye la hormona testosterona con lo que mejoran las características sexuales secundarias pero no tiene efecto sobre la infertilidad.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hereditarias se deben generalmente a alteraciones que afectan a los genes (mutaciones genéticas) o a los cromosomas (mutaciones cromosómicas). Todas ellas pueden considerarse defectos congénitos por estar generalmente presentes en el momento del nacimiento, aun cuando las manifestaciones fenotípicas aparecen más tarde.

Existen más de 8000 defectos genéticos que siguen un patrón de herencia compatible con una transmisión mendeliana dependiendo de mutaciones de un solo gen. Entre ellos, el modelo de herencia se ha establecido suficientemente en más de 1000 fenotipos. Estos procesos perciben enfermedades de herencia autosómica dominante o recesivo ligado al sexo. Las aneuploidías implican la pérdida o ganancia de un cromosoma, pueden ser autosomas o cromosomas sexuales. La presencia de un cromosoma X adicional causa síndrome de Klinefelter, XXY, caracterizado por infertilidad debido a poseer testículos no productores de espermatozoides. Las variantes del síndrome de Klinefelter involucran más de un cromosoma X adicional o copias adicionales de cromosomas X y Y en cada célula^[3]. Las células humanas contienen 46 cromosomas, dispuestos en 22 autosomas y 1 par de cromosomas sexuales, uno heredado de la madre y otro del padre. Los óvulos y espermatozoides, como células haploides, poseen 23 cromosomas uno de los cuales será X o Y, respectivamente. En ocasiones, durante la maduración de los gametos puede ocurrir la no disyunción de los cromosomas sexuales lo que ocasiona durante la fecundación la presencia de un cromosoma sexual X adicional esta poliploidia genera en los individuos el síndrome de Klinefelter. Son varones con cariotipo XXY, normales al nacer y el síndrome raras veces se reconoce en la infancia. Son pacientes que tienden a ser altos y de extremidades largas, especialmente en las piernas, esta formación puede ser más evidente en la pubertad. En el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos puede ocurrir normalmente, pero en muchas ocasiones es incompleta con un desarrollo inadecuado de los genitales, la musculatura, la barba, ginecomastia, los testículos son pequeños, etc^[2, 9].

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Klinefelter es generalmente el resultado de un evento aleatorio que se produce durante la formación de los gametos (óvulos y espermatozoides). Este accidente biológico ocurre al formarse el cigoto, y no hay ningún método preventivo que lo evite. Un factor de riesgo es cuando el óvulo proviene de una mujer de edad avanzada. Muchas personas se dan cuenta de su estado cromosómico a edad adulta debido a consulta por problemas de infertilidad, probablemente muchos pacientes XXY nunca sepan de su cromosoma extra. Por ello, es importante el conocimiento sobre el diagnóstico prenatal y postnatal mediante un estudio citogenético. El principal objetivo de esta prueba de diagnóstico es la identificación de fetos con anomalías estructurales y/o genéticas lo que sirven de base para tomar decisiones clínicas y médicas.

Capítulo I

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El síndrome de Klinefelter, fue descrito por primera vez en 1942 por Harry Klinefelter, Edward Reifenshten y Fuller Albright en el Massachusetts Hospital de Boston, Estados Unidos, publicaron una descripción de nueve pacientes de sexo masculino de 17 a 38 años de edad con ginecomastia bilateral, testículos pequeños y espermatogénesis. En 1956, siete hombres con cromatina sexual femenina o cuerpos de Barr en la mucosa oral y tejido epidérmico, fenotípicamente tenían características que coincidían con las descritas por Klinefelter. Los grupos postularon que las células tenían 2 cromosomas X y sugirieron que estos hombres tenían cariotipo XXY. Fue hasta 1959 que Jacobs y Strong reportaron un paciente masculino con disgenesia gonadal, ginecomastia, testículos pequeños, poco crecimiento de vello facial y voz aguda con cariotipo 47 XXY estableciendo entonces el cariotipo característico de los pacientes con síndrome de Klinefelter ^[20, 22, 25, 31,33].

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Klinefelter afecta a 1 de cada 500 a 1000 varones. La mayoría de las variantes del síndrome de Klinefelter son rara, ocurren en 1 de cada 50.000 o menos nacimientos de varones ^[23]. La forma clásica del síndrome de Klinefelter, 47 XXY ocurre después de la falta de disyunción meiótica de los cromosomas sexuales durante la gametogénesis. Las formas de mosaico (46, XY/47, XXY) se considera que obedecen a la falta de disyunción mitótica cromosómica dentro del cigoto y ocurren por lo menos 10 % de los hombres con este trastorno ^[15].

1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME

Con frecuencia no hay manifestaciones físicas, emocionales y de comportamiento antes de la pubertad. Se ha observado un rendimiento escolar bajo en algunas personas afectadas (*Tabla I*). La pubertad puede estar retardada, pero por lo regular no más de 1 a 2 años, durante ésta, el pene y el escroto presentan diversos grados de desarrollo, en tanto algunas personas les parecen normales ^[14]. Se caracteriza por testículos pequeños, infertilidad, ginecomastia, proporciones eunucoideas, etc. En casos graves, los pacientes presentan antes de la pubertad testículos pequeños o alteraciones de la androgenización y ginecomastia (*Figura 1*) ^[32,33]. También, se relacionan problemas clínicos como la azoospermia que se vincula con anomalías cariotípicas en 15% de los casos, de los cuales 90% corresponde a 47, XXY. Así como problemas del corazón, debilidad ósea (osteoporosis), venas varicosas, enfermedades autoinmunes, cáncer de las mamas, leucemia, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo I y II (*Tabla II*) ^[33].

En cuanto al desarrollo y estatura los pacientes con formas mosaico del síndrome de Klinefelter tienen manifestaciones clínicas menos graves, testículos más grandes y a veces logran la fertilidad ^[15]. Hay muy pocos casos de síndrome de Klinefelter con baja estatura, se asocia con estatura alta (promedio de altura en el adulto de 179 cm a 188 cm) y casi todos son debidos a la presencia de un isocromosoma o por una deficiencia de la hormona de crecimiento ^[33]. La presencia de más de un cromosoma Y tiende a asociarse con comportamiento agresivo antisocial y acné macronodular. Las deformidades del esqueleto como sinostosis radiocubital, deformidades de los codos en flexión y clinodactilia, se observa con mayor frecuencia en variantes del síndrome de Klinefelter ^[14].

Tabla: I. Signos por edad asociados al síndrome de Klinefelter

Bebes y niños	Adolescentes	Adultos
▪ Problemas al nacer, como testículos que no descienden al escroto ▪ Un pene pequeño ▪ Músculos débiles ▪ Problemas de dicción y lenguaje ▪ Problemas aprendizaje ▪ Problemas de conducta	▪ Testículos pequeños ▪ Pechos desarrollados ▪ Piernas largas y tórax corto ▪ Estatura superior promedio. ▪ Menor musculatura ▪ Escasa velloidad facial y corporal ▪ Retraso en la pubertad	▪ Nivel bajo de testosterona ▪ Infertilidad debido a la ausencia de espermatozoides ▪ Disminución de libido ▪ Problemas para erecciones

Adrian Dobs (2012) *modificado*.

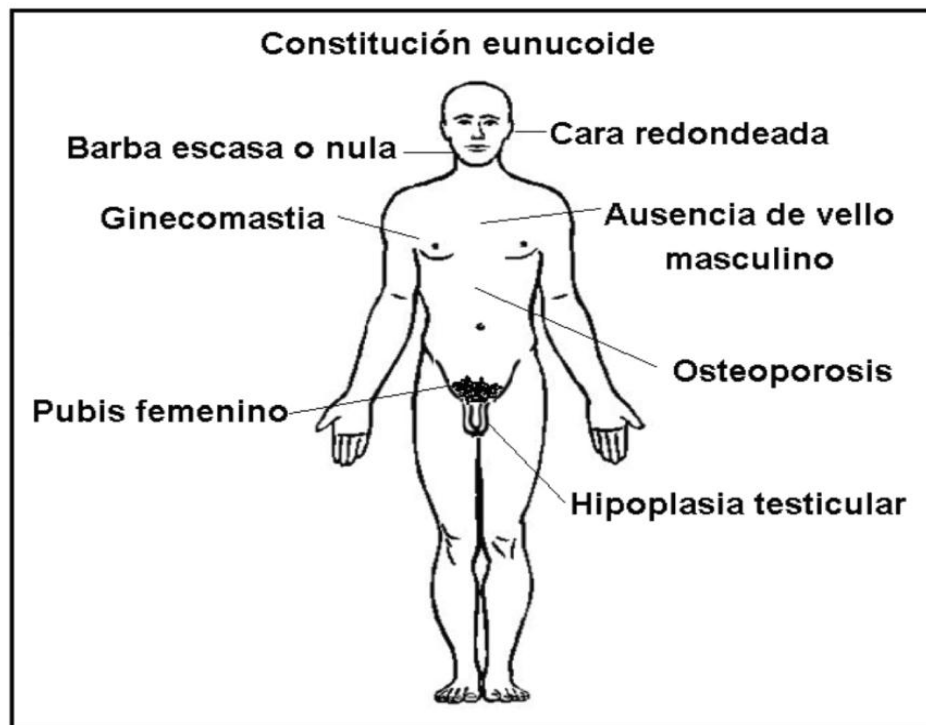


Figura 1. Características fenotípicas del síndrome de Klinefelter. Pacientes con síndrome de Klinefelter presentan; constitución eunucoide, cara redondeada, ausencia de vello masculino, barba escasa o nula, osteoporosis, hipoplasia testicular, pubis femenino.

Tabla II: Características clínicas del síndrome de Klinefelter

Características clínicas	Etiología
Hipogonadismo masculino	Es causado por deficiencia en la secreción de testosterona por los testículos. Se clasifica por: secreción insuficiente de gonadotropina ^[27]
Hipogonadismo hipogonadotrópico	Éste constituye una alteración infrecuente causada por insuficiencias hipotalámica e hipofisaria congénitas o adquiridas. Cuando ésta anomalía es congénita, la evidencia de deficiencia androgénica, por lo general lleva un diagnóstico en la pubertad ^[27]
Hipogonadismo hipergonadotrópico	La secreción testicular insuficiente de testosterona genera incremento de LH. Los trastornos que pueden ocasionar insuficiencia testicular, disgenesia gonadal XY, síndrome de Klinefelter ^[27, 32]
Ginecomastia	Se refiere a la glándula mamaria masculina con apariencia femenina. Esta situación es muy frecuente en adolescentes muy altos con sobre peso ^[32]
Deficiencia testicular	Consecuencia de la insuficiencia espermatogénica es causado por condiciones que no sean enfermedad hipotálamo-hipofisaria y obstrucciones del tracto genital masculino. Es la forma más común de infertilidad masculina ^[16,32]
Azoospermia	Es la ausencia de espermatozoides en el eyaculado. Entre un 10 a un 15% de los hombres infértiles la padecen ^[5]
Azoospermia testicular	La insuficiencia gonadal es el signo distintivo de la azoospermia testicular. Las causas de este trastorno pueden ser congénitas (síndrome de Klinefelter), adquiridas (radioterapia, quimioterapia) o del desarrollo (descenso testicular insuficiente) ^[5]

1.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un 75% de estos individuos tienen un cariotipo clásico 47, XXY. Aproximadamente, un 20% son del tipo mosaicos cromosómicos; el más frecuente 46, XY/47, XXY. También existen variantes incluyendo 48, XXYY, 48, XXXY, y 49, XXXXY en un 5% de los casos. Esto se debe a errores en la meiosis I paterna, y el resto a errores en la meiosis I o II materna y el riesgo aumenta en la formación del cigoto en mujeres por encima de los 40 años, constituyendo un factor de riesgo en la aparición del fenómeno no disyuntivo ^[2,10]. Dada la naturaleza inespecífica del síndrome de Klinefelter, muchos trastornos necesitan ser considerados en el diagnóstico diferencial. En particular, trastornos caracterizados por hipogonadismo hipogonadotró (síndrome de Kallman). Otros como; (síndrome de X-frágil), (delección del cromosoma Yq11-23), (síndrome de prader-willi) y el (síndrome de bardet-biedl) ^[12].

1.4. COMPLICACIONES

Dado el caso y a la comparación con varones XY, los varones XXY tienen levemente incrementado el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes, las enfermedades más comunes son la diabetes mellitus tipo I y II, la tiroiditis y el lupus eritematoso sistémico. La diabetes tipo II, que es mucho más común, puede ser secundaria por obesidad abdominal y resistencia a la insulina. Los varones XXY con ginecomastia tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama igual al de una mujer y 50 veces más que un hombre. También, a los varones XXY que no reciben testosterona, pueden tener un riesgo incrementado de padecer osteoporosis a edad más “temprana” aproximadamente el 25 % de los varones con síndrome de Klinefelter, posiblemente causada por una disminución de la formación ósea combinado con bajos niveles de testostona ^[8,13].

1.5. TRATAMIENTO.

El tratamiento hormonal en el síndrome de Klinefelter se dirige hacia la corrección de la deficiencia de andrógenos. Este reemplazo se puede administrar; vía intramuscular, vía oral, vía dérmica. La dosis y vía de reemplazo de testosterona depende de la edad, los primeros 3 meses de vida se recomienda 25mg 3 dosis para 1 mes, en adolescentes puede ser por vía dérmica, para niños intermedios en la pubertad se puede iniciar en 50 mg cada 2 semanas, aumentando la dosis de adulto de 150-200mg cada 2 semanas durante 12 meses. Con ello se consigue mejorar la virilización, aumento de masa muscular ósea, menos hábito eunucoide, mejor calidad de vida y de los aspectos psicológicos y de personalidad ^[4]. Se puede responder al tratamiento con testosterona de diferentes maneras, aunque la mayoría de los varones XXY al final se beneficiaran del tratamiento, algunos pocos no ^[6].

La ginecomastia deformante se trata mediante reducción quirúrgica para reducir el tamaño de los pechos. Se ha logrado la fertilidad utilizando la fecundación *in vitro* en varones con oligospermia o con inyección intracitoplásmica de semen cuando pueden recuperarse espermátides de la biopsia testicular ^[15].

Un efecto secundario del tratamiento puede ser una hiperplasia prostática benigna, condición común a todos los varones que afecta al 50% de varones mayores de 60 años o al 90% de varones entre 70 y 80 años. En los hombres XXY que reciben testosterona, esta condición puede aparecer en algún momento después de los 40 años. En la condición de hiperplasia prostática benigna, la próstata incrementa su tamaño comprimiendo la vejiga y la uretra causando dificultad urinaria, escozor después de la micción y la necesidad de orinar frecuentemente ^[6].

Capítulo II

2. ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

La edad materna es considerada un factor de riesgo y se ha demostrado mediante marcadores polimórficos de ADN, que del 50-60% de los casos el cromosoma X adicional es de origen paterno y el resto es de origen materno. El mecanismo principal de la ocurrencia del síndrome de Klinefelter corresponde a la no disyunción (*Figura 2*). Entre los casos derivados de la madre, el 48% de la no separación se produce en la meiosis I, 29% en la meiosis II, 16% origen poscigóticas, y en el 7% el origen es desconocido. Otras veces se debe al fracaso de separación de las parejas de cromátides en la meiosis II para originar los gametos (óvulos y espermatozoides) ^[18].

La no-disyunción relativa a un cromosoma en la meiosis origina un reparto anómalo de cromosomas: de los 46 originales, 24 irán a un gameto y 22 a otro en lugar de 23 a cada uno. Tras la fertilización por un gameto normal, se formará un cigoto trisómico o monosómico ^[9]. La falta de disyunción constituye en ninguna ocurrencia de la segregación de los cromosomas durante cualquier fase de la división celular, mitótica o meiótica. La forma clásica del síndrome de Klinefelter resulta de una o más no-disyunción durante la gametogénesis del cromosoma X de uno de los padres o de ambos.

La meiosis es la división celular a través de la cual las células diploides de línea germinal dan lugar a células haploides que se diferencian en gametos. Este proceso implica dos pasos: meiosis I y meiosis II cada uno acompañado por una reducción en el número de cromosomas, quedando con total de 23 al final, en cada gameto.

El primer paso es el apareamiento de todos los cromosomas homólogos replicados; posteriormente los pares de cromátides homólogas intercambian material genético entre sí. Son separados y colocados en polos opuestos de la célula, completado el procedimiento dando lugar a 2 células con 46 cromosomas cada una a este se le conoce como meiosis I. Inmediatamente después, un nuevo huso se forma en cada célula y las cromátides hermanas de cada homólogo migran a polos opuestos, formando cuatro células haploides 23 cromosomas diferentes entre sí por la ocurrencia de entrecruzamiento durante la meiosis I.

Sin embargo, sólo la espermatogénesis genera cuatro gametos, la ovocitogénesis formará sólo un gameto haploide y dos cuerpos polares que contienen material genético, pero no citoplasma y por lo tanto son eliminados ^[17].

Para que esta separación de los cromosomas se produzca correctamente, hay mecanismos celulares de control del proceso, uno de estos mecanismos es el punto de verificación. Se sabe que este mecanismo está presente en la mitosis y al inicio de la meiosis I o II, un complejo de proteína especializada en cada cromátide activa el cinetocoro, que se une a los microtúbulos y regula la migración de los cromosomas que dirigen a los polos opuestos del huso. No todos los cinetocoros se unen a los microtúbulos al mismo tiempo, y algunos homólogos pueden comenzar a moverse hacia el polo del huso mitótico. Después de anafase de la meiosis I, el proceso suele producirse segregación de pares homólogos. Durante la meiosis II, se produce la separación de las cromátides hermanas, entonces ambos polos del huso tendrán el mismo número de cromosomas después de la anafase II y los cuatro gametos heredan el complemento cromosómico correcto. Si la operación del punto de verificación quedara comprometida, la célula inicia la anafase y comienza la segregación de cromosomas homólogos antes de que todos estén conectados correctamente con los dos polos del huso mitótico, algunos gametos heredan dos copias del cromosoma no segregados (trisomía) y otros no heredarán una copia (monosomía) ^[1,7].

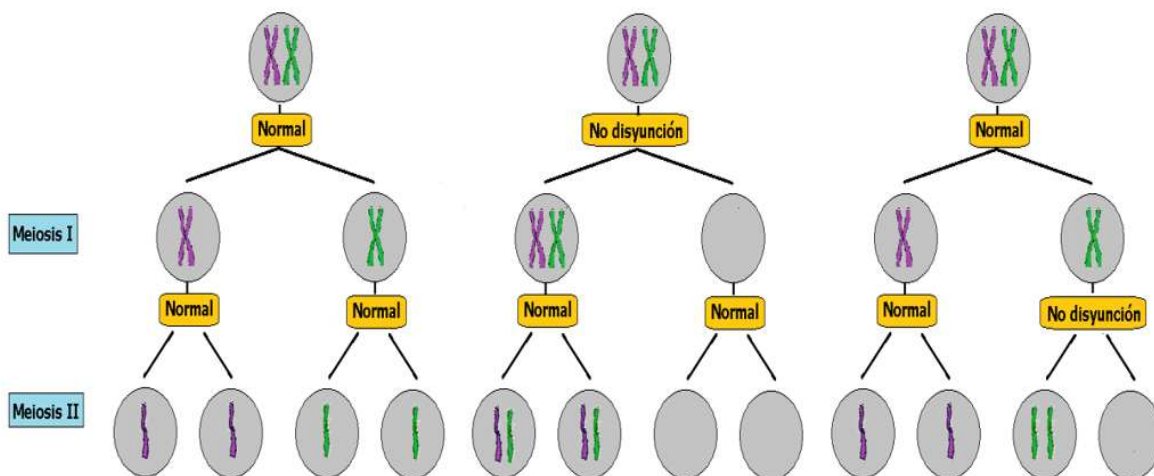


Figura: 2. Diferentes consecuencias de la no disyunción en meiosis I (centro) y en meiosis II (derecha), comparadas con la disyunción normal (izquierda) ^[9]. Chávez-Pastor (2008).

Los individuos con dos o más poblaciones de células genéticamente diferentes se llaman mosaicos. En el caso del síndrome de Klinefelter ocurre una no-disyunción mitótica, que puede producirse en un cigoto como 46, XY / 47, XXY. Sólo el 3% de los casos de síndrome de Klinefelter se deben a mosaicismo, pero hacer una estimación exacta es difícil porque muchos mosaicos escapan del diagnóstico, a menos que haya un gran número de células para ser contadas ^[28].

Los casos con un pequeño número de células aberrantes corresponden a una expresión fenotípica pequeña o ausente, se detectan sólo ocasionalmente y especialmente si el individuo al investigar la infertilidad se muestra células con trisomía en el linaje de tejido germinal. Sin embargo, los individuos con síndrome de Klinefelter con mosaico puede ser fértil si el linaje de células germinales no se alcanza ^[7].

El cromosoma X, cuyos genes participan en la determinación y diferenciación sexual humana. El cromosoma X contiene más de 1000 genes, muchos de ellos esenciales para el desarrollo normal. La inactivación del cromosoma X paterno o materno se produce al azar en cada célula somática y, por consiguiente, constituye un mecanismo para compensar la dosis que garantiza que la expresión de casi todos los genes ligados al cromosoma X sea equivalente en los varones y las mujeres. El proceso de inactivación tiene lugar en la etapa del desarrollo correspondiente a los blastocitos; hasta este momento los dos cromosomas X están activos. Por otra parte, no todos los genes ligados al cromosoma X se desactivan. Algunos genes del cromosoma X “eluden” el mecanismo inactivador y se expresan a partir de ambos cromosomas X. En ciertos trastornos como el síndrome de Klinefelter, algunos genes se expresan a partir de ambos cromosomas X, lo que causa sus características fenotípicas ^[15]. Lyon, descubrió que el cromosoma X tiene grados variables de actividad en los mamíferos, así como que en células somáticas de las hembras normales sólo un cromosoma X es activo y que su cromatina se mantiene extendida en forma filamentosa. Grumbach, señaló que el cromosoma que formará la cromatina X completa la síntesis de ADN más tarde que cualquier otro cromosoma y que la mayoría de sus funciones son inactivas genéticamente ^[28,29].

Esta inactivación del cromosoma X explica los relativamente escasos cambios fenotípicos en individuos con varios cromosomas X y la poca diferencia genética en la mujer y el hombre, a pesar de la cantidad considerablemente mayor del material genético del cromosoma X comparado con el cromosoma Y ^[30].

Sin embargo, la inactivación genética del cromosoma X no es total sino segmentaria y en ambos cromosomas X permanecen activos varios genes, entre ellos: el gen *PAR1* en el brazo corto, transmite características somáticas no relacionadas con el sexo; el gen *PBDX* que codifica los antígenos de los hematíes; los genes *STS*, *ZFX*, *XIST*, *RPS4X* localizados en la porción escapen a la inactivación proximal del brazo largo del cromosoma X.

La deficiencia o el exceso de material genético del cromosoma X afecta el desarrollo de la gónada en ambos sexos. En el síndrome de Klinefelter 47, XXY y otras variantes de la polisomía gonosómica X en el varón, los elementos germinales degeneran y se produce una severa depleción o la ausencia de las células germinales en el testículo durante la pubertad. Al parecer, existe una relación cuantitativa entre el material genético contenido en el cromosoma X y la capacidad de la gónada fetal para diferenciarse y desarrollar normalmente las células germinales en ambos sexos ^[34].

El gen *DSS*, se halla en el brazo corto del cromosoma X, con los locus *AHC* o gen de la hipoplasia adrenal congénita y el gen *DAX1*, su ausencia no afecta el desarrollo masculino en individuos 46, XY. Por su parte, la delección o mutación de los genes *DAX1* se asocian en el hombre con hipoplasia adrenal e hipogonadismo hipogonadotrópico. Se estima que aproximadamente el 10% de los genes codificados por el cromosoma X están asociado a una familia de genes, llamado así porque codifican para marcadores encontrados en ambas células tumorales así como en el testículo humano ^[24].

El gen *AR* codifica el receptor de andrógenos (testosterona a través de la cual se ejerce la mayoría de sus efectos), y está localizado en el cromosoma X. El gen *AR* contiene trinucleótido altamente polimórficos (CAG) en el exón secuencial y la longitud de ésta secuencia de repetición CAG se correlaciona a la respuesta funcional del receptor de andrógenos.

En los individuos con el síndrome de Klinefelter, el cromosoma X el más corto de repetición CAG ha demostrado ser preferentemente inactivados, un proceso llamado inactivación del cromosoma X no aleatoria.

En estos pacientes, se asocia con una mejor atención a la terapia con andrógenos, la capacidad de las asociaciones más estables y con un mayor nivel de educación, se asociaron con aumento de la altura del cuerpo y la longitud del brazo, disminución de la densidad ósea, disminución del volumen testicular y ginecomastia ^[11].

El gen *SRY* ayuda a la determinación del sexo, la primera evidencia de un gen presente en el cromosoma Y con significado clínico provino de la observación de que los individuos con variantes del cariotipo que incluyen el cromosoma Y (46, XY; 47, XY; 48, XXXY) poseen un fenotipo de varón. Estas observaciones permitieron concluir que el cromosoma Y es el principal determinante de la diferenciación sexual masculina, postulando la existencia de un factor determinante testicular. El gen *SRY* se localiza en el brazo corto del cromosoma Y el gen *SRY* ejerce una función activadora de la diferenciación testicular. Se conoce que mutaciones en el gen *SOX9* en humanos son causa de displasia campomélica comportando malformaciones del esqueleto y un cambio del sexo masculino al femenino. El gen *SRY* es el principal determinante testicular. Actualmente se conoce que la translocación del gen *SRY* a uno de los cromosomas X explica una proporción importante de los hermafroditismos ^[21].

Uno de los casos de la infertilidad se debe a microdeleciones en Yq cuyos genes afectados son AZFc y *DAZ*. En la región AZFc existen genes adicionales (*PRY*, *BPY2*, *DAZ1*, *DAZ2*, *CDY1*, *DAZ3*, *DAZ4*). Los pacientes oligospermicos severos con microdelección del cromosoma Y son estériles ^[18].

2.1 VARIANTES DEL SÍNDROME DE KLINEFELTER

Ocasionalmente las variaciones de conteo XXY pueden variar, siendo los más comunes XY/XXY mosaicos. En esta variación algunas células del cuerpo del varón tienen un cromosoma adicional X y el resto tiene un conteo XY normal. El porcentaje de células que contiene el cromosoma extra varía ^[19] (*Tabla III*).

2.1.1 CARIOTIPO 48, XXYY

Los varones con 48, XXYY son a menudo altos, con una estatura adulta por encima 1.8 metros. Ellos pueden tener extremidades largas, testículos y pene pequeño, hipergonadotrópico hipogonadismo y ginecomastia. Enfermedad vascular periférica pueden dar lugar a úlceras y varicosidades en las piernas. Con retraso en el habla y que están en riesgo de déficit académico, conductual y social. Por lo general son tímidos, pero pueden ser agresivos e impulsivos. También son propensos a tener problemas de hiperactividad y depresión en comparación con los hombres con 47, XXY ^[11, 19].

2.1.2 CARIOTIPO 48, XXXY

Los varones con 48, XXXY pueden ser de estatura media o alta, con hipertelorismo ocular, puente nasal plano, radio cubital, clinodactilia del quinto dedo, el pene pequeño y testículos con hipergonadotrópico hipogonadismo. Sus coeficientes son por lo general entre 40 y 60, con voz grave. Su comportamiento es a menudo inmaduro, son típicamente descritos como; cooperativos, pasivos y no son particularmente agresivos ^[3, 11].

2.1.3 CARIOTIPO 49, XXXXY

Los varones con 49, XXXXY son los más afectados. Se manifiesta: microcefalia, talla baja, hipertelorismo ocular, puente nasal plano, tienen una úvula bífida, paladar hendido, defectos cardíacos (por lo general persistencia del conducto arterioso), pie cavo, el clinodactilia del quinto dedo, hipotonía con articulaciones laxas y genitales pequeños con hipergonadotrópico hipogonadismo, tienden a ser tímidos, amables, con irritabilidad ocasional ^[11].

Tabla III. Cariotipos únicos y en mosaicos descritos para síndrome de Klinefelter

Únicos (homogéneos)	Mosaicos (no homogéneos)
Clásica 47, XXY	46, XY/47, XXY
Triple X 48, XXXY	46, XY/47, XXY/48, XXXY
Doble X doble Y 48, XXYY	47, XXY/48, XXYY
	49, XXXXY/48, XXXY
	47, XXY/48, XXXY
	47, XXY/46, XY/48, XXXY/46, XX

Cariotipos homogéneos y no homogéneos. Rittler ^[29]

2.2. PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO.

El cariotipo demuestra al menos un cromosoma X extra confirmando el diagnóstico. El diagnóstico prenatal, consiste en el análisis de células fetales del líquido amniótico, o vellosidades coriónicas, sangre fetal, células o DNA libre de origen fetal circulante en sangre materna. El material de origen fetal permite realizar varios estudios: Cariotipo para descartar alteraciones cromosómicas, niveles enzimáticos o metabolitos intermedios para detectar enfermedades metabólicas, niveles de alfa-fetoproteína para diagnosticar defectos del tubo neural y análisis del DNA nuclear o mitocondrial para identificar enfermedades hereditarias ^[24].

Aunque la identificación del cariotipo se mantiene como la prueba de referencia del análisis cromosómico y aun es el método genético más utilizado para diagnóstico prenatal, los avances en citogenética han sido el desarrollo de la tecnología de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y las técnicas cuantitativas de reacción en cadena de la polimerasa con fluorescencia (QF-PCR). El análisis completo de cariotipo tarda alrededor de dos semanas a partir de la toma de líquido amniótico o vellosidades coriónicas.

Se cultivan muestras hasta que se obtiene el número suficiente de células en división y se extienden los cromosomas en metafase sobre un portaobjetos, se bandean por digestión enzimática y, por ultimo son analizados al microscopio. Además de detectar anomalías cromosómicas, también se identifican reordenamientos estructurales y anomalías de aberraciones mayores de 3Mb. Se utiliza una técnica similar para sangre fetal, puede obtenerse un resultado con más rapidez (no más 72 hrs), ya que los linfocitos cultivados se dividen más rápido que los amniocitos ^[5].

Se denomina cariotipo al complemento cromosómico de un individuo, la organización del cariotipo se realiza con base en la forma y tamaño de los cromosomas, el cual se perpetúa normalmente en la descendencia ^[28]. Aunque el estudio puede llevarse a cabo en forma directa sobre cualquier tipo de célula de multiplicación activa, las células vivas más accesibles son de sangre periférica, obtenida por punción venosa o capilar, en tubos de Heparina de Sodio como anticoagulante. El término sembrar hace referencia a la incorporación de más o menos 1ml de sangre en un medio apropiado para su crecimiento bajo estrictas condiciones de esterilidad. Como las células que se estudian son los linfocitos dado que los eritrocitos y las plaquetas han perdido su núcleo y por lo mismo no tienen cromosomas. El medio contiene los siguientes reactivos: RPMI 1640, Suero fetal bovino (SFB), Fitoheماغlutinina (PHA) y Solución penicilina. Como se deben obtener cromosomas en metafase es necesario detener las células que están en división activa, en dicho estadio. Esto se logra con el empleo de la colchicina o el colcemid, una sustancia que impide la formación del huso acromático, evitando la polimerización de las fibras del huso, de tal forma que no se puede avanzar en las etapas de mitosis. El colcemid también afecta la cantidad de mitosis y la condensación del cromosoma, ya que el proceso de supra empaquetamiento es acentuado por el incremento en el tiempo de exposición y concentración de la colchicina ^[8,26].

La técnica FISH se basa en el descubrimiento de que el ácido ribonucleico (RNA) ribosomal marcado se hibrida en cromosomas acrocéntricos. Para esto se requiere una sonda de ácido desoxirribonucleico (DNA) con marcador fluorescente que se hibride en secuencias de DNA genómico para estudiar un sitio específico de un cromosoma.

Estas sondas específicas pueden hibridarse no solo con cromosomas en metafase, sino también es posible incorporarles directamente a núcleos fijados en interfase de células no mitóticas. Se disponen de cuatro clases principales de sondas: 1) Secuencia repetitiva, 2) DNA genómico completo, 3) Sitio específico y 4) Tinción específica de cromosomas. Las señales de FISH se observan a través de microscopio de fluorescencia, con una fuente de luz que ilumina las muestras con marcador fluorescente. Las técnicas convencionales de bandeo cromosómico de alta resolución producen hasta 1000 bandas por genoma. Se puede usar FISH para determinar el origen de cromosomas marcadores y confirmar anomalías numéricas y estructurales. Las sondas de FISH logran detectar regiones muy pequeñas, hasta de 0.5kb, de metafase en contraste con regiones solo mucho mas grandes (2 a 3 Mb) con las técnicas convencionales de bandeo. El método de reacción en cadena de polimerasa es rápido y confiable para la detección de la cantidad de copias cromosómicas por amplificación de repeticiones cortas de cromosomas específicos muy polimórficos. La incorporación de un agente cromógeno de flúor en los productos de la amplificación permite la visualización y cuantificación por medio de un escáner de DNA automatizado ^[5].

Capítulo III

3. REPORTE DE CASOS

A partir de 55 números de casos referidos a los Laboratorios Mendel (especialistas en citogenética) en un periodo de enero de 2011 a diciembre de 2012, se analizaron los casos correspondientes a síndrome de Klinefelter basado en un diagnóstico presuntivo de: Hipogonadismo, Talla alta, Infertilidad, Deficiencia de crecimiento, Ambigüedad genital, Retraso en el neurodesarrollo, Retraso en el desarrollo psicomotor, Retraso de caracteres sexuales, Insensibilidad a andrógenos, Ginecomastia, Anormalidad cromosómica, Teratozoospermia, Síndrome dismórfico, Criptorquidia, Síndrome de Klinefelter, Hipospadias y Testículos no descendidos (*Tabla IV y V*). De todos los casos, seis fueron positivos para síndrome de Klinefelter y 49 negativos (*Figura 3*). De acuerdo al diagnóstico presuntivo se puede observar que el retraso en desarrollo psicomotor resulta el más frecuente (*Figura 4*). Sin embargo para los casos positivos 47, XXY lo fue: Síndrome dismórfico, Síndrome de Klinefelter, Anormalidad cromosómica, Retraso psicomotor en estatura e Hipogonadismo (*Tabla IV y V*). Los casos positivos fueron un cariotipo clásico XXY (*Figura 5, 6 y 7*).

Tabla: IV. Casos referidos en el año 2011.

ID	Diagnóstico presuntivo	Resultado
100511	Hipogonadismo	47,XXY
100611	Talla alta, brazada amplia	46,XY
190611	Problemas de fertilidad	46,XY
300611	Retraso psicomotor	46, XY
220711	Descartar infertilidad	46,XY
250711	Deficiencia de crecimiento	46, XY
020911	Ambigüedad genital	46,XY
030911	Retraso en el neurodesarrollo	46,XY
200911	Retraso en el desarrollo psicomotor	46,XY r(18)(p11-q23
220911	Sx.dismorfico/retraso mental	46,XY
260911	Ambigüedad sexual	46,XY
101011	Retraso en desarrollo psicomotor	46,XY
131011	Retraso de caracteres sexuales	46,XY
141011	Retraso psicomotor	46,XY
251011	Infertilidad	46,X,Yqh-
141111	Retraso en desarrollo psicomotor	46,XY
241111	Genitales ambiguos, gónada	46,XY
251111	Insensibilidad a androgenos	46,XY
071211	Talla alta/ginecomastia	46,XY
081211	Retraso psicomotor en estatura	46,XY

Tabla: V. Casos referidos en el año 2012

ID	Diagnóstico presuntivo	Resultado
020212	Genitales ambiguos	46, XY
240212	Detectar anormalidad cromosómica	47,XXY
280212	Genitales ambiguos	46,XY
310312	Problemas de fertilidad	46,XY
100512	Retraso en el lenguaje	46,XY
150512	Ambigüedad genital	46,XY
050612	Genitales ambiguos/hermafroditismo	46,XY
060612	Retraso psicomotor	46,XY
090612	Retraso psicomotor	46,X,Yqh+
130612	Infertilidad en estudio	46,XY Sugerir bandas C
150612	Teratozoospermia	46,XY
160612	Genitales ambiguos	46,XY
220612	Infertilidad	46,XY 16qh+
250612	Sx. Dismorfológico, retraso	46,XY
040712	Retraso psicomotor severo	46,XY
090712	Infertilidad	46,XY
110712	Ambigüedad genital	46,XY
160712	Retraso psicomotor/ dismorfia	46,XY
190712	Retraso del desarrollo	46,XY
190712	Sx. Dismorfológico, criptorquidia	46,XY
180712	Sx. Klinefelter/dismorfia	46,XY Sugerir FISH
300712	Sx. Klinefelter	47,XXY
200812	Retraso psicomotor en estatura	47, XXY
290812	Hipospadias y criptorquidea	46,XY
300812	Genitales ambiguos	46,XY
010912	Ambigüedad genital	46,XY
060912	Genitales ambiguos	46, XY
140912	Sx. Dismorfológico/ retraso	46,XY
220912	Infertilidad	46,XY Sugerir PCR para gen AZF
280912	Sx. Dismórfico	47,XXY
101012	Sx. Klinefelter/antecedentes	47,XXY
121012	DAC/criptorquidia izquierda	46, XY
121012	DAC/ criptorquidea bilateral	46,XY
191012	Testículos no descendidos	46,X,Yqh-
	Genitales ambiguos	46,XY

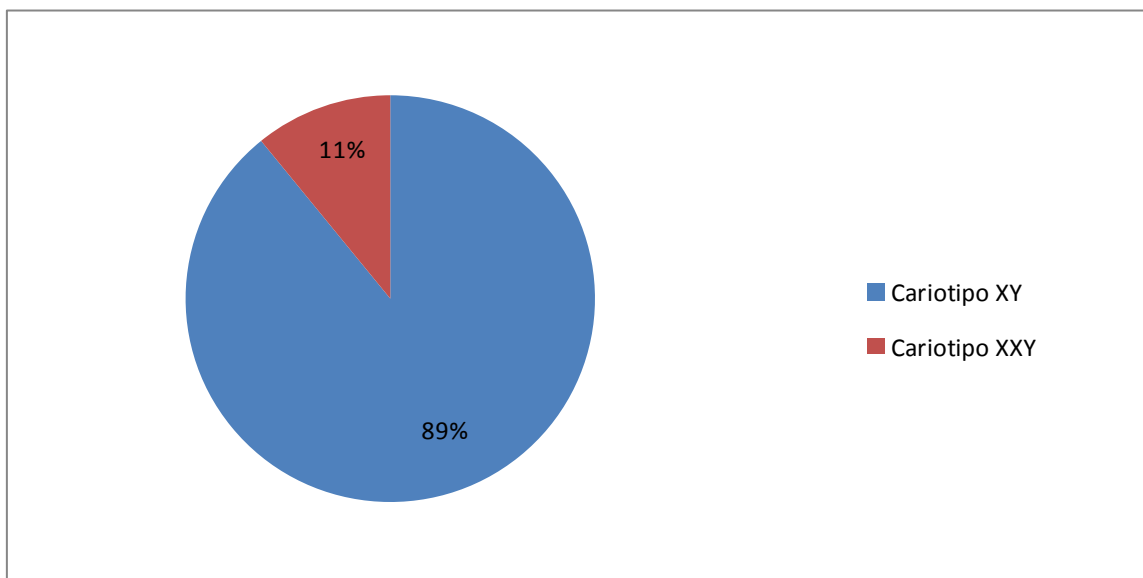


Figura 3. Frecuencia: Cariotipo XY y XXY.

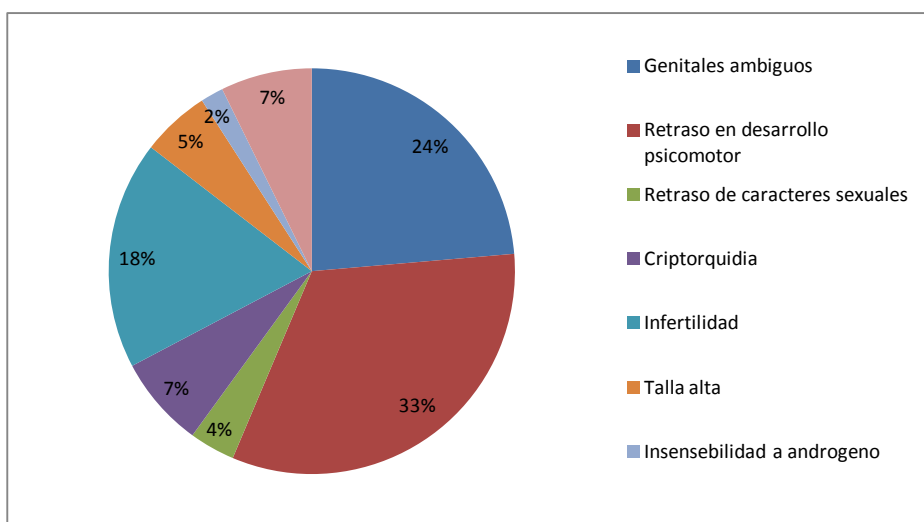


Figura 4. Estudios de diagnóstico médico presuntivo.

3.1. CARIOTIPOS



Figura 5. Cariotipo 47, XXY.

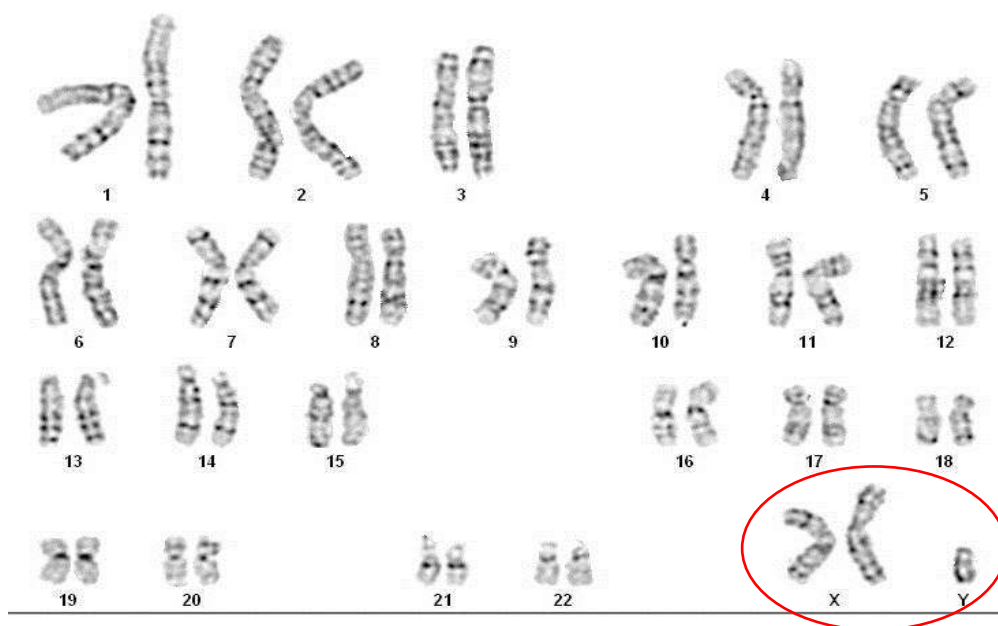
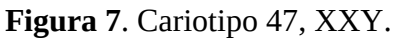


Figura 6. Cariotipo 47, XXY.



CONCLUSIÓN

Aunque el síndrome de Klinefelter sea poco conocido o tratado, se requiere del conocimiento del diagnóstico prenatal y posnatal que se ha derivado de grandes avances en técnicas moleculares que han ampliado mucho los conocimientos sobre enfermedades genéticas permitiendo así el desarrollo de exámenes diagnósticos. El síndrome de Klinefelter, afecta 1 de 500 a 1000 habitantes con un cariotipo 47, XXY, pero existen mosaicos cromosómicos y otras variantes ocurriendo 1 de cada 50.000. Lo más interesante es conocer como el aumento de cromosomas X “extra” están asociados a retardo mental y múltiples alteraciones fenotípicas. Uno de los factores que da origen a esta alteración es un error en meiosis I paterna o en la meiosis I o II materna aumentando el riesgo en mujeres mayores de 40 años. La identificación temprana de esta alteración en el número de los cromosomas sexuales, permitiría adelantarse a los problemas psicológicos que pueden causarles su aspecto físico con la llegada de la pubertad (suplementación hormonal, cirugía plástica para la corrección del desarrollo mamario, etc.). Ante un diagnóstico prenatal 47, XXY es necesario dar a los padres una información clara y actual de este síndrome, puede incluir endocrinólogos, médicos generales, pediatras, terapeutas, citogenetistas y psicólogos. El tratamiento continuo ayuda a evitar problemas de salud a largo plazo. Sin embargo la testosterona no cura la infertilidad requiriéndose técnicas especializadas y costosas. Sin tratamiento se tiene mayor riesgo de presentar problemas en el desarrollo y la mayoría de estos pacientes tratados a tiempo pueden aspirar a tener un mejor nivel de vida.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. A. Venkateshwari, A. S. (2010). Clínicl and behavioural profile of a rare variant of Klinefelter síndrome 48, XXXY. *Indian pediatr*, 447-449.
2. Adrian Dobs, M. M. (diciembre de 2009). *Hormones & you*. Recuperado el 2012 de Agosto de 2012, de <http://www.horone.org/upload/klinefelter-bilingual-web.pdf>
3. Alan D. Rogol M.D, P. (2003). Klinefelter syndrome. *Acta biomedical*, 74, 50-52.
4. Anders Bojesen, C. G. (2007). *Nature*. Recuperado el 17 de Septiembre de 2012, de <http://www.nature.com/clinicalpractice/uro>
5. Berek, J. S. (2008). *Ginecología de Novak*. Mc Graw Hill.
6. Bock, D. R. (s.f.). *Síndrome de Klinefelter*. Recuperado el 30 de Agosto de 2012, de www.sindromedeklinefelter.es/downloads/comprendiendoelsindromedeklinefelter.pdf
7. Castro, R. M. (s.f.). *Javeriana*. Recuperado el 12 de Septiembre de 2012, de http://www.javeriana.edu.c/Genetica/PDFDOC/Cariotipo_anormal.pdf
8. Chad Haldeman-Englert, M. W. (s.f.). *Infertilidad online*. Recuperado el 09 de Septiembre de 2012, de http://www.infertilidadonline.com.ar/sindro_kli.htm
9. Chavez- Pastor Miguel, E. K. (2008). Genes que intervienen en la disyunción cromosómica. *Peruana de ginecología y obstetricia*, 175-178.
10. Dewhurst, K. E. (2008). *Ginecología y obstetricia*. Mc Graw Hill.
11. Dr. Jeannie Visootsak, J. M. (March de 2003). *Orpha*. Recuperado el 30 de Agosto de 2012, de <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-KS.pdf>
12. Farreras, R. (2012). *Medicina interna*. El sevier.
13. Finn, G. (2003). *Histología sobre las bases moleculares*. Panamericana.
14. Greenspan Gardner David, S. D. (2008). *Endocrinología básica y clínica*. Manual moderno.
15. Harrison, K. B. (2009). *Principios de medicina interna*. Mc Graw Hill.
16. Henry M. Seidel, J. W. (2007). *Manual mosby de exploración física*. El sevier.
17. Iván Hernández Ramírez, C. M. (12 de Diciembre de 2009). *Revista memorias*. Recuperado el 02 de Septiembre de 2012, de <http://www.revistamemorias.com/articulos12/01%20articulo-patron%20disy.pdf>

18. Jeannie Visootsak, J. M. (2006). Klinefelter síndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphaned journal of rare diseases*, 42.
19. Jeannie Visootsak, M. A. (2001). Klinefelter síndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. . *Clin pediatr*, 639-651.
20. John K, A. B. (2000). Klinefelter's syndrome. *Eponyms*, 333-335.
21. Karl Hager, K. J. (2012). Molecular diagnostic testing for Klinefelter syndrome and other male sex chromosome aneuploidies. *Pediatric endocrinology*.
22. L. Vignozzi, G. C. (09 de Marzo de 2010). *Oxford Journals*. Recuperado el 06 de Agosto de 2012, de <http://www.molehr.oxfordjournals.org/content/16/6/418.full>
23. Laurie Roseblum, M. (10 de Septiembre de 2012). *Hom reference*. Recuperado el 30 de Agosto de 2012, de <http://www.ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome>
24. López, M. A. (s.f.). *aeped*. Recuperado el 8 de Agosto de 2012, de [aeped: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8-klinefelter.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8-klinefelter.pdf)
25. Manning, H. E. (s.f.). *Diagnóstico y manejo del adolescente con síndrome de Klinefelter*. Recuperado el 04 de Agosto de 2012, de <http://www.sindromedeklineferter.es/downloads/1075.pdf>
26. Marfany, G. (s.f.). *web udl*. Recuperado el 21 de Octubre de 2012, de <http://www.web.udl.es/usuarios/e4650869/docencia/cursespe/programa.html>
27. Mattson Porth Carol, R. M. (2006). *Fisiopatología salud enfermedad: un enfoque conceptual*. Panamericana.
28. Miguel W. Mandoki, M. S. (s.f.). A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *Psychiatry*, 167-171.
29. Monica Rittler, E. A. (2000). Síndrome de Klinefelter en un recién nacido: variabilidad fenotípica. *Hospital materno infantil Ramón Sarda*, 125-130.
30. Oyarzabal, D. M. (s.f.). *Svnp*. Recuperado el 14 de Septiembre de 2012, de <http://www.svnp.es/Documen/klinefelter.pdf>
31. Pacenza N, P. T. (2010). Klinefelter syndrome at different ages: multicentric experience. *Endocrinology y metabolism*, 47, 29-39.
32. Stephen J. Mc. PHEE, M. A. (2006). *Diagnóstico clínico y tratamiento*. Mc Graw Hill.
33. Tori Tori, C. R. (1999). Síndrome de Klinefelter con deficiencia parcial de hormona del crecimiento. *Med hered*, 50-54.
34. Unav. (s.f.). *Unav*. Recuperado el 14 de Septiembre de 2012, de <http://www.unav.es/ocw/genetica/tema5-2.html>

GLOSARIO

Agente cromógeno. Son sustancias coloreadas con un fuerte poder de tinción que se fijan superficialmente.

Aneuploidia. Hace referencia al cambio en el número cromosómico, que pueden dar lugar a enfermedades genéticas.

Amniocentesis. Es un examen que se realiza durante el embarazo, con el cual se buscan anomalías congénitas.

Cariotipo. Es una técnica de laboratorio que se hace para identificar anomalías cromosómicas y son ordenados de acuerdo a su morfología.

Cromosoma. Es una estructura organizada de ADN y proteína que se encuentra en las células, una sola pieza de espiral de ADN que contiene muchos genes, elementos reguladores y otras secuencias de nucleótidos.

Clinodactilia. Malformación congénita en la que existe una curvatura o desviación de uno o más dedos.

Disgenesia gonadal. Se utiliza para designar el desarrollo anormal de la gónada fetal puede asociar alteraciones en el desarrollo de los genitales internos y externos.

DNA. Es una macromolécula fundamental de la vida por contener la información genética de un ser vivo.

Espermatogénesis. Es el proceso mediante el cual se desarrollan los gametos masculinos. Inicia en la adolescencia y se lleva a cabo en los túbulos seminíferos.

Fenotipo. Aspecto externo de los individuos, tales como la altura, el color de ojos, etc.

FISH. Técnica citogenética utilizada para analizar a los cromosomas.

Fitoheماغlutinina. Son proteínas que reconocen carbohidratos y se caracterizan por su habilidad para combinarse con receptores de membrana de carbohidratos.

Gametogénesis. Es la formación de gametos por medio de la meiosis a partir de células germinales.

Gen. Es un segmento corto de ADN que contiene información para sintetizar una molécula de polipéptido.

Genotipo. La composición genética de una persona.

Ginecomastia. Es el engrandecimiento patológico de una o ambas glándulas mamarias en el hombre.

Hipoplasia adrenal. Es un grupo de enfermedades que tienen en común el que las glándulas suprarrenales no se desarrollan correctamente durante el período embrionario.

Huso mitótico. Fibra de proteína formada por microtúbulos se unen al centromero del cromosoma brindándole movimiento.

Locus. Es una posición fija en un cromosoma, como la posición de un gen o de un marcador.

Meiosis. Es un proceso de división celular en el cual una célula diploide experimenta dos divisiones sucesivas, con la capacidad de generar cuatro células haploides.

Microdelección. Anomalía cromosómica que se refiere a la pérdida de material genético por parte de un cromosoma.

Mitosis. Proceso que ocurre en el núcleo de las células y que precede inmediatamente a la división celular, consistente en el reparto equitativo del material hereditario (ADN) característico.

Mosaicismo. Se refiere a una condición en donde un individuo tiene dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética.

Mutación. Es una alteración en la secuencia de ADN.

No disyunción. Fenómeno por el cual no se separa alguna de las parejas de los cromosomas durante la meiosis I o meiosis II.

RNA. Macromolécula que dirige la producción de una proteína.

Sinostosis radiocubital. Puente óseo que une el radio y el cúbito y puede ser congénito.

Translocación. Es el desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar en el genoma.