



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
<https://doi.org/10.14295/p.v52i3.131>



Original

Doble aneuploidia 48, Xxy, +21 en células de líquido amniótico a las 16 semanas de gestación

Carolina Prieto^a, Carolina Torres^a, Daniel Jimenez^a, Lev Ramirez^a, Luis Gustavo Celis^a, Isabel Fernández^b

^a Facultad de Medicina – Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia

^b Unidad de Genética Médica. Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de marzo 2019

Aceptado el 26 de diciembre 2019

Palabras clave:

doble aneuploidía
 síndrome de Down-Klinefelter
 cariotipo
 aneuploidía
 infertilidad

Keywords:

double Aneuploidy
 Down-Klinefelter Syndrome
 karyotype
 aneuploidy
 infertility.

RESUMEN

El síndrome de Down y el síndrome de Klinefelter son los trastornos más comunes de los cromosomas autosómicos y sexuales respectivamente. Sin embargo, la existencia de las dos anomalías en un mismo individuo es una anomalía poco frecuente. Este artículo tiene como objetivo documentar un caso de doble aneuploidía: síndrome de Down-Klinefelter; así mismo, realizar una revisión sistemática de la alteración, factores relacionados y las manifestaciones frecuentemente presentadas. Aquí se presenta el caso de una paciente de 39 años con embarazo de 16 semanas de gestación con alto riesgo por edad materna avanzada y con antecedente de síndrome de Down por línea paterna; a quien se le indica amniocentesis para realización de cariotipo y se obtiene un resultado de 48, XXY, + 21 [20]. Agregado a esto, se realiza asesoramiento genético a los padres, no obstante, se pierde la gestación espontáneamente en la semana 20.

Según la literatura, la doble aneuploidía Down-Klinefelter está estrechamente relacionada a la edad materna como principal factor de riesgo. Además, se menciona un solapamiento de las condiciones; normalmente, son predominantes las características fenotípicas del síndrome de Down. Finalmente, será fundamental realizar un cariotipo en cualquier paciente que presente síndrome de Down, para verificar que no exista asociación a otros síndromes y un acompañamiento durante la vida será de gran importancia

Double Aneuploidy 48, Xxy, +21 In Amniotic Fluid Cells At 16 Weeks Gestation

ABSTRACT

Down Syndrome and Klinefelter Syndrome are the most common disorders in the autosomal and sexual chromosomes respectively. However, the existence of the two abnormalities in the same individual is a rare anomaly. This article aims to report a case of double aneuploidy: Down syndrome Klinefelter and perform a systematic review of the alteration, related factors

*Autor para correspondencia. Carolina Prieto

Correo electrónico: carolinaprso@gmail.com

and the frequently presented manifestations. We present the case of a 39-year-old patient with a pregnancy of 16 weeks of high risk gestation due to advanced maternal age with a history of Down syndrome on the paternal line, to which amniocentesis is indicated to perform a karyotype with a result of 48, XXY, + 21 [20]. Genetic counseling is done to parents, however, spontaneous management is lost by week 20.

According to literature, double aneuploidy: Down-Klinefelter Syndrome is closely related to the maternal age as a risk factor. In addition, an overlap of both syndromes is mentioned, typically the phenotypic characteristics of Down Syndrome are predominant. Finally, it will be essential to do a karyotype in any patient who presents Down Syndrome to check if there is other underlying syndrome, also constant check ups of the patient with Down-Klinefelter Syndrome during his lifetime are indispensable.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infertilidad es una enfermedad del aparato reproductor definida por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección regular. Este es un problema que afecta a hombres y mujeres en todo el mundo, aun sin contar con una incidencia muy precisa (1).

Se conoce que en el 85% de las parejas expuestas a embarazo lo logran durante el primer año de intentarlo. En quienes no un estudio formal de infertilidad está indicado, se debe realizar de manera precoz en mujeres mayores de 35 años, mujeres con historia de oligo o amenorrea, patología tubarica o peritoneal conocida; y en parejas en que exista el conocimiento de un factor masculino de infertilidad (2).

Respecto las causas de infertilidad, aproximadamente el 30% son femeninas puras, el 30% son masculinas puras y en alrededor del 30% de los casos existen causas compartidas. Cabe agregar que la infertilidad de causa desconocida o idiopática alcanzan el 10% restante (3).

Las anomalías cromosómicas son la primera causa de pérdidas embrionarias y fetales durante el primer trimestre. También se han encontrado múltiples anomalías, siendo las trisomías, poliploidías y monosomías las más frecuentes, espectro que aumenta con los estudios de microdeleciones (4).

En la actualidad, el diagnóstico prenatal es un elemento fundamental en la atención prenatal y genética en muchos países. Gracias a los avances tecnológicos como la ultrasonografía y la tecnología del ADN es posible identificar en el feto patologías de origen genético que se diagnostican y afectan la calidad de vida en la edad adulta.

Uno de esos avances, es la amniocentesis, método ampliamente usado mediante el cual se extrae líquido amniótico para realizar el cariotipo fetal y de esta manera diagnosticar diferentes alteraciones a nivel cromosómico (5,6).

El cariotipo es la organización de los cromosomas en metafase o prometafase, atendiendo a su tamaño y a su forma. Se obtiene de cualquier tejido, cuyas células permitan cultivarse y dividirse; su obtención requiere de varias etapas, cada una con requerimientos y características específicas.

Se inicia con la toma de la muestra, se sigue con la siembra y cosecha de esta, la elaboración de las laminillas y su bandeado cromosómico, mediante técnica de Bandas G para continuar con el análisis de las metafases, la captura de la imagen y el

boración del cariotipo, así llegar al resultado que nos dará finalmente un diagnóstico (7).

Durante el periodo prenatal, la mortalidad dada principalmente por aneuploidías es muy alta. Esta es la causa del 40 al 60% de los abortos espontáneos del primer trimestre. El síndrome de Down es la aneuploidía cromosómica más común en los seres humanos, asociada a retraso mental y se debe a la presencia de trisomía en el cromosoma 21, con una incidencia de 1 en 650 nacimientos vivos (8). Por otra parte, el síndrome de Klinefelter es una alteración cromosómica que se presenta únicamente en hombres y se debe a la presencia de un cromosoma X adicional en un 75% de los casos; genera hipogonadismo masculino por esclerohialinosis testicular con atrofia y azoospermia, con una incidencia de 1 en cada 1000 nacidos vivos (9).

La doble aneuploidía cromosómica es bastante infrecuente con una incidencia de 0.4 a 0.9 por cada 10 000 nacidos hombres (10). El primer informe de doble aneuploidía de síndrome de Klinefelter (47, XXY) y síndrome de Down (trisomía 21) fue el de Ford y colaboradores en 1959; desde entonces se ha reportado una serie de casos con esta rara condición (8,10).

También es importante mencionar las técnicas de secuenciación para identificar el síndrome de Down y otras aneuploidías. Se han utilizado muestras de plasma materno obtenidas de embarazos con mayor riesgo de aneuploidía; es decir, edad materna avanzada, marcadores séricos positivos, marcadores ecográficos en el primer trimestre como la translucencia nucal, antecedentes familiares positivos etc. (11).

El objetivo de este artículo es documentar el caso de doble aneuploidía: síndrome Down-Klinefelter diagnosticado de forma prenatal, mediante un cariotipo convencional con resultado fue 48, XXY, +21 [20]. Además, de realizar una revisión sistemática sobre la alteración, epidemiología, factores de riesgo y sus manifestaciones más frecuentemente asociadas.

Descripción del caso

De una base de datos con 4755 líquidos amnióticos recolectados mediante amniocentesis genética se encontró un caso clínico con un cariotipo que evidenciaba síndrome Down-Klinefelter. Por este motivo se decide revisar historia clínica de la paciente, a quien se realiza amniocentesis a las 16 semanas de gestación por edad materna avanzada y se realiza cariotipo a los padres.

Para la realización del cariotipo, se tomó muestra del líquido amniótico y este se centrifugó a 800 rpm, descartando el sobrenadante; posteriormente, las células se resuspendieron hasta 3 mililitros de medio de cultivo celular (CHANG Amnio®, Irvine Scientific), y de este se toman 1.5 mililitros para cada frasco de cultivo celular con un volumen final de 4.5 mililitros; finalmente, se procedió a realizar un bandeó G analizando 20 metafases. Después, se realizó entrevista a los padres con el fin de obtener datos para elaborar la genealogía y antecedentes familiares de cromosopatías.

Se trata de femenina de 39 años, colombiana, con antecedente de infertilidad 3 años previos a su gestación actual y con

hipotiroidismo en suplencia; su pareja, varón de 44 años de vida diagnosticado con oligospermia. Se identifica antecedente familiar de sobrino por línea paterna con síndrome de Down (figura 1).

La gestación actual fue espontánea y considerada de alto riesgo por edad materna avanzada, por lo que se indica realización de amniocentesis y toma de cariotipo con resultado de 48, XXY, +21[20] (figura 2). Se realiza cariotipo de los padres y espermatograma, con resultado de 46, XY y 46. XX. Más adelante, la pareja recibió asesoramiento genético, empero se pierde la gestación espontáneamente a la semana 20.

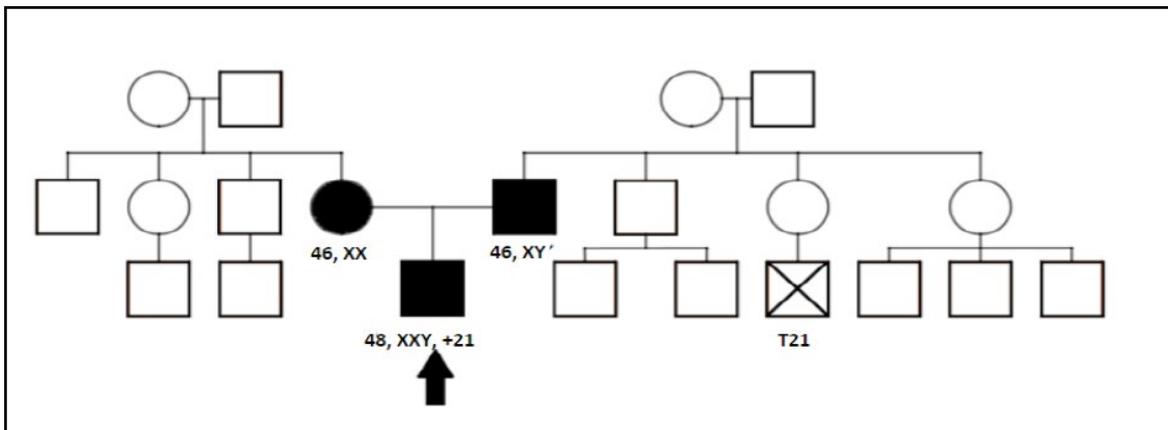


Figura 1. Árbol Genealógico del paciente (fuente de elaboración propia).

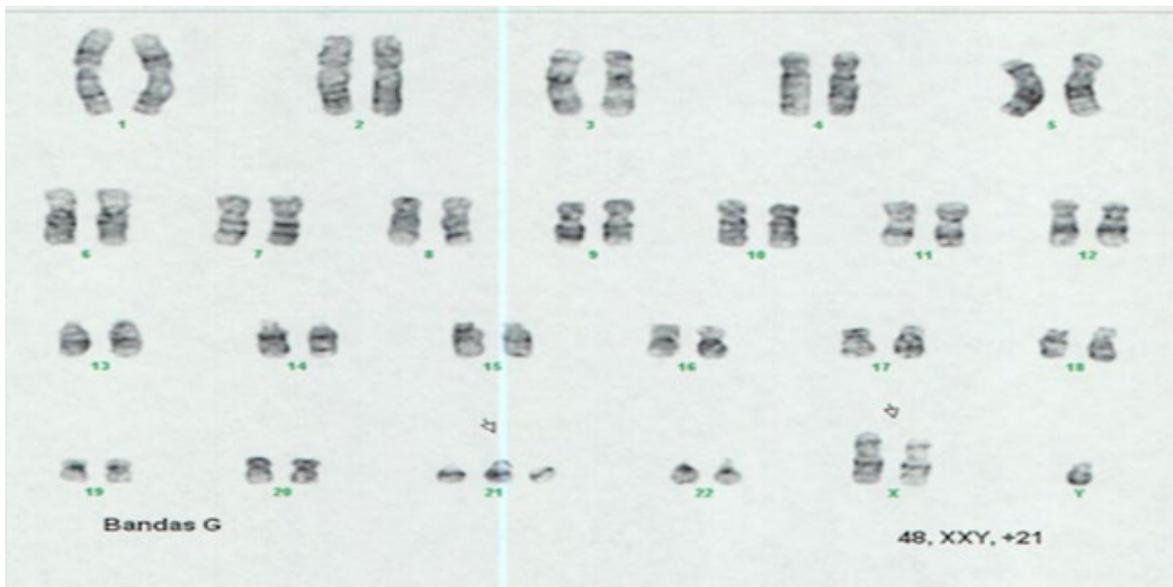


Figura 2. Cariotipo 48, XXY, +21. [20].

Discusión

La infertilidad es el término utilizado para describir a una pareja que nunca ha logrado un embarazo después de un tiempo razonable de relaciones sexuales sin medidas anticonceptivas, al menos de un año (12). Otras definiciones propuestas por la OMS y la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE) establecen un plazo mínimo de dos años para desarrollar un embarazo, después de este tiempo la pareja deberá ser considerada como infértil (1).

Este es un problema que afecta a hombres y mujeres en todo el mundo, varía según la región y, pese a que no se tienen cifras muy precisas acerca de su incidencia, aproximadamente el 10-15% de las parejas experimentan algún trastorno de la fertilidad durante su vida fértil (13).

Según los factores de riesgo establecidos en la literatura médica, se debe realizar un interrogatorio dirigido a recolectar información acerca de la edad de la mujer en el momento de la concepción. Tal como antecedentes patológicos personales, antecedentes de malformaciones congénitas previas en la familia por línea materna o paterna, presencia de consanguinidad parental, historia obstétrica (antecedentes de abortos espontáneos, amenaza de aborto o parto pretérmino), enfermedades asociadas, exposición de agentes físicos o químicos durante la gestación –como ingestión de bebidas alcohólicas, café, consumo de cigarrillos, exposición a rayos X y consumo de medicamentos durante el embarazo, especificándose dosis y período de exposición– (14).

Se ha reportado que la gestación en mujeres con edades avanzadas (mayores de 35 años) se asocia a un mayor riesgo de tener un hijo con síndrome Down u otros síndromes con trisomías autosómicas (15). En otros estudios se ha reportado que la nuliparidad en mujeres con edades mayores a 36 años aumenta 3.3 veces el riesgo de complicaciones materno-fetales, como: las anomalías congénitas, abortos, óbitos, diabetes, macrosomía, enfermedad hipertensiva del embarazo, menor calificación en la escala de Apgar y anomalías en la inserción placentaria. Sumado a esto, tienen una mayor incidencia de cesárea, el doble de riesgo de prematuridad y 7% más de diabetes gestacional que el resto de la población en general (16).

Por otra parte, el factor de riesgo que con mayor frecuencia se asocia a malformaciones congénitas es la historia familiar de estas. Hacer un registro detallado sobre la historia obstétrica es muy importante, ya que se ha documentado que estudios detallados de embriones productos de abortos espontáneos han revelado la presencia de malformaciones congénitas en el 50-85% de los casos (15).

Así mismo, la literatura reporta que del 12 a 15% de todas las concepciones identificadas terminan en un aborto espontáneo y las fallas reproductivas conforman un importante capítulo de estudio de la genética médica, y dentro de este los defectos genéticos, es decir, las anomalías cromosómicas con aproximadamente el 50% (17).

Se debe realizar un estudio metódico y detallado a las parejas que consultan por trastornos reproductivos para conocer las causas probables de fracaso de un embarazo. En estudios citogenéticos cerca de un 10% de las parejas tienen problemas

en la reproducción ya sea por causas ginecobstétricas endocrinológicas, inmunológicas y genéticas.

Se ha identificado el factor causal en el 50-30% de las mujeres, 30% en hombres y en 1 de cada 10 casos. De igual modo, existen factores múltiples que afectan ambos sexos, mas en el 10% de las parejas no es posible identificar la causa específica (18,4).

De todos los posibles causales, dentro de los factores genéticos los hallazgos cromosómicos constituyen una de las principales causas, con una incidencia de uno en 500 en la población general (18), y de estas se han descrito que de estas anomalías un 86 a 91% de anomalías son de tipo numérico, un 6% son anomalías estructurales y un 6 a 8% de otras alteraciones como mosaicismo, o dobles o triples trisomías (19).

Cabe resaltar que, entre las anomalías de tipo numérico frecuentes, las que se asocian a infertilidad se encuentran las de los cromosomas sexuales, tanto en hombres como en mujeres.

En mujeres asociadas al cromosoma X se pueden manifestar desde aneuploidias de un cromosoma X (45, X) hasta deleciones parciales de uno de los brazos, isocromosomas y mosaicos con combinaciones de estas anomalías (20). En los hombres, se destaca la anomalía del síndrome de Klinefelter 47, XXY, la cual se puede presentar de forma pura o en mosaico. Tiene una incidencia de uno en 1000 nacidos vivos y uno en 300 fetos de abortos espontáneos. La frecuencia de esta es de aproximadamente de 1% a 2%, pero en la población azoospermica es de 7% a 13% (21).

De los factores que se han reportado que influyen en el éxito de una gestación esta la edad materna, el número de pérdidas anteriores, y análisis genético de los productos de las pérdidas.

Las gestantes con edades mayores a los 35 años pueden presentar una tasa aumentada de errores meióticos en el desarrollo de los ovocitos con más aneuploidias embrionarias. Estas pérdidas aumentan con el edad, con tasas de hasta el 14% reportadas en mujeres menores de 35 años comparada con un 40% en mayores de 40 años. Es así que una de las causas de las pérdidas reproductivas esporádicas relacionadas con la edad son las aneuploidias embrionarias (19).

Previamente, se ha descrito el caso de una doble aneuploidia Down-Klinefelter (DK) diagnosticado en cariotipo.

El síndrome de Down (trisomía 21) es el trastorno cromosómico más común en el ser humano, con una incidencia de uno en 650 nacidos vivos (8). En contraste, el síndrome de Klinefelter, en el que hay un cromosoma X adicional, con un resultado en el cariotipo de 47, XXY, es también el trastorno más común de los cromosomas sexuales en humanos, con prevalencia de uno en 500 varones. La existencia de dos anomalías cromosómicas en el mismo individuo es relativamente un fenómeno muy raro (23).

Esta doble aneuploidia, o síndrome de Down-Klinefelter es una rara enfermedad, aunque es la más descrita; se debe realizar un cariotipo en todos los pacientes con sospecha de síndrome de Down, incluyendo nacido de padres jóvenes (24), pese a que el factor de riesgo que más se ha asociado ha sido con este haya sido la edad materna avanzada (10). Este factor se relaciona con la probabilidad de presentar síndrome de Down (25), así la edad materna puede estar relacionada con el fenómeno de la no disyunción y se asocia con un riesgo de 1/21 a

1/66 de tener un hijo con una alteración cromosómica y de 1/30 a 1/106 de tenerlo con síndrome de Down.

La aneuploidía se define como un número anormal de cromosomas. La literatura orienta a que puede existir tanto un compromiso autosómico (cromosoma 13, 18 o 21) o de los cromosomas sexuales y que cada uno puede manifestarse como una monosomía o trisomía o incluso tetra o pentasomía. Para la presentación de esta doble aneuploidía, se han descrito dos mecanismos, el primero de estos es un error en la meiosis predominantemente de origen materno (26,27), otros autores hablan en base a estudios sobre incidencia de un patrón cromosomas XXY, en personas con síndrome de Down; esto abre la discusión sobre esta doble aneuploidía que puede ser más frecuente de lo previsto.

No obstante, aunque las causas de la doble aneuploidía no se conocen aún, el principal mecanismo cromosómico es el meiótico no disyunción (27). Así, durante la meiosis es el momento crucial donde puede existir una falla en alguno de los pares de cromosomas; llevando a que si sucede durante la meiosis I, el gameto con 24 cromosomas contiene copias tanto del padre como de la madre, mientras si sucede durante la meiosis II, el gameto como el cromosoma extra tendrían copias de ambos (27). Un segundo mecanismo más predominante, se puede presentar por la participación de una no disyunción cromosómica sexual, que es de origen paterno (26).

El primer paciente con doble trisomía combinado con Down fue descritos por Ford en 1959, según Jeanty (2009) (25); La tasa de incidencia de la doble aneuploidía 48, XXY, + 21 se estima en uno de cada 94 440 embarazos, según Kovaleva y Mutton (2005) (33), el cariotipo 48, XXY, + 21 se puede detectar en el 0.098% de los neonatos con síndrome de Down. Sin embargo, al multiplicar las tasas de incidencia de síndrome de Down y síndrome de Klinefelter, se estimó una incidencia de un caso en 350 000 embarazos (27).

Aun cuando la importante asociación de la edad materna avanzada con la disyunción es evidente y este bien documentada, no se sabe cómo o por qué la edad materna avanzada la predispone. Así, finalmente se puede concluir que la literatura hasta el momento ha demostrado que una falta de recombinación en la profase de la meiosis predispone a la no disyunción posterior. Desde otro ángulo existe la teoría de la asociación de la edad materna avanzada y mayor riesgo de trisomía, por lo que se habla de una "competencia inmunológica" (28).

Desde entonces, se han reportado alrededor de 62 casos con DK, en los que se ha demostrado que uno de los factores de riesgo más importantes para presentar esta alteración cromosómica es la edad de los padres demostrada en 36 de esos casos. Este factor de riesgo importante fue descrito por Kovaleva y Mutton, una edad media materna de 33 años y una edad media paterna de 38 años, razones por las que se ha considerado que la edad materna avanzada es una de los principales factores de riesgo (10). Cabe agregar que es congruente con lo presentado en este caso, es fundamental hacer un seguimiento estricto si se presenta esta alteración cromosómica con padres jóvenes.

Respecto a las manifestaciones clínicas, se puede considerar que en la doble aneuploidía, en la mayoría de casos descritos, se presenta un fenotipo masculino predominando las mani-

festaciones físicas de síndrome de Down (25). Algunas como braquicefalia o microcefalia, protrusión lingual, implantación baja de pabellones auriculares, perfil plano, hipertelorismo, micropene, criptorquidia, hipospadia y desviación de las hendiduras palpebrales (29,30). Pacientes con mosaïcismo tienen características clínicas más variables como testículos de menor tamaño, con respecto a los pacientes sin mosaïcismo, en este tipo de pacientes no se presenta un retardo mental significativo, pero tienen una alta incidencia en presentar problemas emocionales y educacionales (31).

Los rasgos característicos del síndrome de Klinefelter comienzan a desarrollarse durante la infancia tardía y se manifiestan durante la pubertad (10). Se asocia a hipogonadismo con células de Leydig dentro de límites normales, por lo cual presentan infertilidad, con valores elevados de gonadotropina en plasma, además presentan ginecomastia, con alteraciones testiculares (31). En algunos de los casos descritos también se presentan alteraciones cardíacas como defectos septales auriculares y ventriculares, hipertensión pulmonar, insuficiencia tricuspídea e hipotiroidismo en menor medida (10,23).

La mortalidad prenatal con respecto a DK no ha sido estudiada extensivamente, Mutton et al. describió que el 35% de los casos de doble aneuploidía que tuvieran un cromosoma 21 extra morían in útero. Esta mortalidad comparada con la mortalidad individual de cada uno de estos síndromes se considera intermedia, por lo tanto, no hay datos significativos, es decir esta alteración cromosómica es mayoritariamente compatible con la vida (32,33).

Conclusiones

Actualmente el estudio formal de infertilidad está indicado en parejas que no han logrado un embarazo al menos de un año de exposición teniendo relaciones sexuales frecuentes y sin protección. Esto requiere de un manejo multidisciplinario por especialistas entrenados en búsqueda de las causas por medio de procedimientos diagnósticos desde endocrinológicos, radiológicos, ecográficos y hasta quirúrgicos.

Es significativo hacer una detección precoz de parejas cuya madre tenga una edad avanzada, se conozcan antecedentes familiares de malformaciones congénitas previas, consanguinidad parenteral, historia de abortos espontáneos y antecedentes patológicos de la pareja. La evaluación debe ser hecha a los dos miembros de la pareja en paralelo, dado que las cifras nos orientan a que pueden existir causas compartidas de infertilidad, o de solo uno de los miembros de la pareja en igual porcentaje, sin olvidar que un 10% restante corresponde a causas desconocidas o idiopáticas.

Dentro de las consecuencias relacionadas al embarazo y la edad materna avanzada, no solamente debe ser considerado como de alto riesgo y aún más si es el primero. Se debe llevar un control estricto encaminado a descartar condiciones propias de esta como: anomalías congénitas, abortos, óbitos, diabetes, macrosomía, trastornos hipertensivos del embarazo, mayores tasas de cesáreas, doble riesgo de prematuras y menor calificación en la escala de Apgar (16).

El síndrome Down- Klinefelter es una rara enfermedad, con una incidencia muy baja, aproximadamente de 0.4 a 0.9 por 10

000 nacidos vivos (5). Su mayor factor de riesgo para que se presente es la edad materna avanzada. Igualmente, se considera de vital importancia realizar cariotipo en todos los pacientes con síndrome de Down, porque no solo pueden estar relacionados con síndrome de Klinefelter si no que se pueden presentar en asociación con otros síndromes, por ende, la asesoría genética en los padres con antecedentes o factores de riesgo para generar alteraciones cromosómicas es crucial.

Además, la presencia de un cromosoma X extra en casos de síndrome de Down-Klinefelter conduce a un solapamiento de ambas condiciones (25). Por lo que los pacientes con enfermedades genéticas requieren de un seguimiento periódico a lo largo de toda su vida. En el caso presentado las manifestaciones fenotípicas del DK solapadas por una aneuploidía autosómica deben evaluarse detenidamente en la pubertad (34).

En Colombia, los estudios para infertilidad están excluidos de los planes de atención en salud, lo que hace que las parejas afectadas deban asumir los costos los cuales solo pueden ser cubiertos por personas o matrimonios de alta capacidad económica. Si la OMS puntualiza que la salud no es únicamente la ausencia de afecciones y enfermedades en una persona, sino un estado completo de bienestar físico, mental y social, se deberían establecer lineamientos para el desarrollo de una política pública de prevención de esta y su tratamiento dentro de los parámetros de salud reproductiva.

Finalmente, es importante destacar que el permiso para el uso de la información utilizada en este reporte ha sido dado por la Unidad de Genética Médica donde la pareja fue evaluada. De la misma forma se contó con el respectivo consentimiento informado.

REFERENCIAS

- Brugo-Olmedo S, Chillik, C, y Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2003;54:227-248. Disponible en <https://www.redalyc.org/pdf/1952/195214309003.pdf>
- Masoli ID. Diagnóstico de la infertilidad: estudio de la pareja infértil. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2010 my.;21(3):363-367. Disponible en <https://www.elsevier.es/pt-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-diagnostico-infertilidad-estudio-pareja-infertil-S0716864010705460>
- Acuña G, Schwarze JE, Villa S, Pommer, R. Edad máxima en la que una mujer puede ser madre con sus propios óvulos: Revisión sistemática. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2013 oct.;78(5):357-359.
- Huamán M, de Michelena MIQ, Martín, BS, Huamán M. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2016 ag.;62(3):269-277.
- Chang HP, Chion JY, Chen JY, Su PH. Prenatal cytogenetic diagnosis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 nov.;0(0):1-8. doi:10.1080/14767058.2016.1255191.
- Petersson K, Lindkvist M, Persson M, Conner P, Åhman A, Mogren I. Prenatal diagnosis in Sweden 2011 to 2013-a register-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016 nov.;16(1):1-13. doi:doi.org/10.1186/s12884-016-1165-8.
- Quintana-Hernández D, Hernández-Guillama G, Pérez-Alvárez I, Dorta-García D, Oviedo-de la Cruz L, Rodríguez Domínguez M. Evaluación del programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas mediante estudios citogenéticos. *Medimag* [Internet]. 2013;19(3):292-301. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/revciemedhab/cmh-2013/cmh133c.pdf>.
- Díaz-Cuellar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V. Genomics of Down syndrome. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2016 sep.;37(5):289-96. Disponible en <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n5/2395-8235-16-37-05-00289.pdf>.
- López MA. Síndrome de Klinefelter. *Arch Intern Med*. 2008;49-51. Disponible en <https://cutt.ly/qrxnltB>
- Bozdogan S, Bisgin A. A Rare Double Aneuploidy Case (Down-Klinefelter). *J Pediatr Genet*. 2017 dic.;6(4):241-3.
- Sonek J, Molina F, Hiett AK. Paper Abstracts of the ISPD 16th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy. *Prenat Diagn*. 2012;32:4-35. doi:10.1111/j.1097-0223.2012.03905.x.
- Rojas Quintana P, Medina-Tío D, Torres-Ajá L. Infertilidad. *Medisur*. 2011;9(4):340-350.
- Pimentel-Benítez HI, Martín-Cuesta N, García-Borrego A, Gómez-Benítez Z, Angulo-Cebada E, Iglesias-Carnot HE. Trastornos de la fertilidad y aberraciones cromosómicas asociadas. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2011;15(5):791-801.
- Taboada N, León C, Martínez S, Díaz O, Quintero K. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2006;32(2):0-0.
- Mueller RF, Young, ID. Genética y anomalías congénitas. *Emerys Genética Médica*. Madrid: Marbán; 2001; p. 223-34.
- Baranda-Nájera N, Patiño-Rodríguez DM, Ramírez-Montiel ML, Rosales-Lucio J, Martínez-Zúñiga MDL, Prado-Alcázar JJ, et al. Edad materna avanzada y morbilidad obstétrica. *Evidencia medica e Investigación en Salud*. 2014;7(3):110-113.
- Vega-Conejo V, Viñas-Portilla CI, Lantigua-Cruz A, del Monte-Sotolongo E. Defectos cromosómicos y fallas reproductivas: Un estudio en 452 pacientes. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 1999;25(1):19-23.
- Barrios-Martínez A, Méndez-Rosado LA. Enfoque de los principales factores causales en los trastornos reproductivos. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2014;40(2):246-257.
- Castillo-Taucher S, Fuentes Soto AM, Paulos Millanao A, de la Rosa-Rebaza E. Estudio cromosómico en abortos espontáneos. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2014;79(1):40-46. doi:10.4067/S0717-75262014000100007.
- Kalantari H, Madani T, Zari-Moradi S, Mansouri Z, Almadani N, Gourabi, et al. A Cytogenetic analysis of 179 Iranian women with premature ovarian failure. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(6):588-91
- Franks S. Diagnosis and treatment of anovulation. En: Hillier SG, editor. *Ovarian endocrinology*. Oxford (Reino Unido): Blackwell Scientific Publications;1991. p. 227-38.
- van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(12):1951-1959.
- Shen Z, Chun Zou C, Qiang Shang S, Wen Jiang K. Down-Klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a Child with Congenital Heart Disease: Case Report and Literature Review. *Intern Med* [Internet]. 2012;51(11):1371-4. doi:10.2169/internalmedicine.51.7097
- Zheng J. Down-Klinefelter syndrome with multiple dysmorphic features: Case report and literature review. *Hong Kong J Paediatr*. 2013;18(2):117-9.

25. Londoño HP, Duque DP, Lourido CI. Doble aneuploidía en un niño colombiano: síndrome de Down-Klinefelter, con fenotipo de síndrome de Down. 2011;24(1):2010-2.
26. Strah D, Ovni ek P, Bernik J. Non-invasive prenatal cell-free fetal DNA testing for down syndrome and other chromosomal abnormalities. *Zdr Vestn.* 2015;84(11):727-33. doi:10.6016/ZdravVestn.1390.
27. Rodrigues MA, Morgade LF, Dias LFA, Moreira RV, Maia PD, Sales AFH, et al. Down-klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a neonate associated with congenital heart disease. *Genet Mol Res.* 2017;16(3).
28. Karaman A, Kabalar E. Double aneuploidy in a Turkish child: Down-Klinefelter syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 2008;48(1):45-7.
29. Torre-hernandez D, Carlos A, Julio C. Reporte de caso Síndrome de Down- Klinefelter. *Arch Venez Pueric Pediatr [Internet].* 2015;78(3):4-7. Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/3679/367945320006.pdf>.
30. Eid SS, Shawabkeh MM, Hawamdeh AA, Kamal NR. Double Trisomy 48,XXY,+21 in a Child With Phenotypic Features of Down Syndrome. *Lab Med [Internet].* 2009;40(4):215-8. Disponible en <http://labmed.ascpjournals.org/cgi/doi/10.1309/LMOZOOW7EAC06SZI>.
31. Sheth F, Shodhan A. Double Aneuploidy with Down Syndrome. *Indian Pediatr [Internet].* 2009;3-4. Disponible en <http://182.18.156.68/apr2009/359.pdf>.
32. Mutton D, Alberman E, Hook EB. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists. *J Med Genet.* 1996;33:387-394.
33. Kovaleva NV, Mutton DE. Epidemiology of double aneuploidies involving chromosome 21 and the sex chromosomes. *Am J Med Genet A.* 2005;134:24-32.
34. De La Torre-Hernandez Carlos. Doble Aneuploidia (Trisomia 21 Y XXY): Reporte de caso de Síndrome Down-Klinefelter con deleción (XP) (P11. 3-Pter) heredada. *Arch Venez Pueric Pediatr.* 2015;1(3):1-5.