

PENTA X (49,XXXXX) CHROMOSOME CONSTITUTION

PENTA X ( 49 , XXXXX ) 染色体構成

CASE REPORT

症 例 報 告

YUKO YAMADA, M.D. 山田佑子

SHOTARO NERIISHI, M.D. 鎌石昇太郎



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所－原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

PENTA X (49,XXXXX) CHROMOSOME CONSTITUTION

PENTA X ( 49 , XXXXX ) 染色体構成

CASE REPORT

症 例 報 告

YUKO YAMADA, M.D. 山田 佑子

SHOTARO NERIISHI, M.D. 鍊石昇太郎



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所  
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米国原子力委員会，厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

## ACKNOWLEDGMENTS

### 謝 辞

The authors are grateful to Dr. Michihiro C. Yoshida for autoradiographic study and Mr. Keiichi Ohki for technical assistance. Thanks are also due to Dr. Howard B. Hamilton, Chief, Department of Clinical Laboratories, ABCC and Dr. Arthur D. Bloom, Department of Human Genetics, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, U.S.A. for advice in preparing the manuscript.

吉田迪弘博士にはオートラジオグラフィー検査について、大木圭一氏には技術的援助について示された厚意に謝意を表する。なお、本論文作成にあたり示唆を与えられたABCC臨床検査部長 Dr. Howard B. Hamilton ならびに米国ミシガン州アンナーパー、ミシガン大学人類遺伝学教室 Dr. Arthur D. Bloom に感謝する。



This paper was presented in part at the annual meeting of the Congenital Anomalies Research Association of Japan, in Yokohama City, August 4 and 5, 1970.

本論文の要旨は1970年8月4-5日横浜市における日本先天異常学会年次総会で発表した。

A paper based on this report was published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した。

Jinrui Idengaku Zasshi-Jap Jour Human Genet 16:15-21, 1971

## CONTENTS

### 目 次

Summary	要 約	1
Introduction	緒 言	1
Case Report	症 例	1
Laboratory Findings	臨床検査結果	2
Cytogenetic Findings	細胞遺伝学的検査所見	3
Discussion	検 討	3
References	参考文献	7

Table 1. Clinical summary of infants with Penta X constitution

表	Penta X 構成の患者の臨床像要約	6
---	---------------------	---

Figure 1. The patient with Penta X constitution

図	Penta X 構成の患者	3
2. Karyogram showing 49,XXXXX	49, XXXXX の核型	4
3. Autoradiogram showing four late replicating X chromosomes	オートラジオグラム. 4 個の後期複製染色体を示す	4
4. A hair root cell from the Penta X patient showing four sex chromatin bodies	Penta X の患者の毛根細胞 4 個の性染色塊	5

## PENTA X (49,XXXXX) CHROMOSOME CONSTITUTION

### PENTA X (49, XXXXX) 染色体構成

#### CASE REPORT

#### 症例報告

YUKO YAMADA, M.D. (山田佑子)<sup>1</sup>; SHOTARO NERIISHI, M.D. (鍊石昇太郎)<sup>2</sup>

*Department of Pediatrics, Nagasaki University School of Medicine,<sup>1</sup> and Department of Clinical Laboratories, ABCC<sup>2</sup>*

長崎大学医学部小児科学教室およびABCC臨床検査部

**SUMMARY.** The fifth known case, and the third in an infant of Penta X or 49,XXXXX chromosome constitution, in a 20-month-old female infant is presented, characterized by retardation of mental and physical development and congenital heart disease. This case has several clinical features similar to those of the two previously reported infant cases of Penta X.

要約. 1年8か月の女児における Penta X, すなわち49, XXXXX 染色体構成の第5番目の例で幼児で第3番目の症例を報告した. 本症例は精神身体発育の遅延および先天性心疾患の特徴を示しており Penta X の2例の既報告症例に類似する数種の臨床像を有している.

#### INTRODUCTION

Of all X chromosome anomalies, cases with a Penta X or 49,XXXXX complement are perhaps the rarest, with reports of two infants and two teen-age cases so far having appeared in the literature. Kesaree and Woolley<sup>1</sup> reported the first infant case and Brody et al<sup>2</sup> the second case. Ricci et al<sup>3</sup> described the case of a 13-year-old girl with 48,XXXX/49,XXXXX mosaic and Sergovich et al<sup>4</sup> added another case of a 16-year-old girl with Penta X. The case presented here is presumed to be the fifth case and the third among infants.

#### CASE REPORT

A 20-month-old female infant K.I.(MF [redacted]) was first examined in the Department of Pediatrics of Nagasaki University Hospital, because of dyspnea. She was the

#### 緒言

X染色体異常のうち Penta X, すなわち49, XXXXX 構成を有する症例はきわめてまれであり, 今日まで文献に現われたものは2幼児と2人の10代の症例の報告があるにすぎない. Kesaree および Woolley<sup>1</sup> が第1幼児例を Brody ら<sup>2</sup> が第2例を報告した. Ricci ら<sup>3</sup> は48, XXXX / 49, XXXXX のモザイクを有する13歳女子例を報告し Sergovich ら<sup>4</sup> は Penta X の16歳女子のもう1つの症例を加えた. ここに報告する症例は第5番目の症例で幼児中で第3番目の症例と思われる.

#### 症例

1年8か月の女児 K. I. (基本名簿番号 [redacted]) で呼吸困難のため長崎大学病院小児科で初診. 患児は母親29歳,

first-born of a 29-year-old mother and a 33-year-old father. Both parents were in good health, and neither was exposed to the A-bomb in Nagasaki. There is no consanguinity or known hereditary diseases in the family. A younger sister was normal and healthy. The mother has had two spontaneous miscarriages and during the first trimester of pregnancy had genital bleeding. The infant was full term and weighed 2400 g. From birth she experienced intermittent bouts of heart failure and generally failed to thrive. She was able to sit at 12 months, to stand with support at 18 months, but never developed the ability to speak.

Physical examination at the time of admission showed a small child, 72 cm in height (normal average 77.4 cm), 7.58 kg in weight (9.5 kg), with moderate respiratory distress accompanied by peripheral cyanosis and edema. Also noted were hypertelorism, internal strabismus of the left eye, and epicanthic folds more marked than normal (Figure 1). Irises and fundi were normal. The mouth appeared normal and there were 2 upper and 2 lower incisors. Moist rales were heard throughout the chest and the heart was enlarged to percussion. A thrill was palpable in the 3rd intercostal space at the left sternal border. A systolic murmur was audible over the precordium but could not be characterized because of the rough respiratory sounds. The abdomen was slightly distended, the liver was palpable 5 cm and the spleen 2.5 cm below the costal margin. The spine was normal, and the extremities were normal, except for the presence of a Simian crease on the left palm and overlapping of the toes of both feet. The genitalia were normal female.

## LABORATORY FINDINGS

An initial erythrocytosis ( $6.5 \text{ millions/mm}^3$ ) and leukocytosis (27,000) showed a gradual decline to  $3.3 \text{ millions/mm}^3$  red blood cells and  $9200/\text{mm}^3$  white blood cells in about 2 months. Total cholesterol was  $313 \text{ mg/100 ml}$  (normal range 106-198), protein-bound iodine was  $4.6 \gamma\%$  (4.0-8.2), thyroid gland uptake of  $^{131}\text{I}$  was 11% (10%-40%) and  $\text{T}_4$  was  $5.5 \mu\text{g/100 ml}$  (7-14).

Roentgenography of the chest showed cardiomegaly with prominence of the left auricular area. Electrocardiogram showed left axis deviation, hypertrophy of the right ventricle, incomplete right bundle branch block and a prolonged PR interval. Skull roentgenograms were normal and there were no ossification centers in the wrists. Electroencephalogram was unremarkable.

父親33歳の第1子であり、両親は健康であって長崎での原爆に被爆していない。家族に血族結婚はなく遺伝性疾患もない。妹は正常で健全である。母親には2回の自然流産があり妊娠初期に性器出血をみた。患児は満期出生で2400 gであった。出生時からしばしば心障害をきたし全般に発育不全であった。おすわり12か月、つかまり立ち18か月で発語なし。

入院時診察では、身体は小で、身長72cm (正常平均値77.4cm)、体重7.58kg (9.5 kg)、かなりの呼吸障害があり末端チアノーゼと浮腫を伴っていた。また両眼開離、左眼内斜視および正常以上の眼内角贅皮が認められた(図1)。虹彩ならびに眼底は正常。口腔正常、門歯上2、下2。胸部全域に湿性ラ音を聴取し心濁音界は拡大していた。振せんは左胸骨縁第3肋間にあった。収縮期雑音は心界全域に聴取されたが荒い呼吸音のためその性質は判明しなかった。腹部はやや膨満し、肝は5cm、脾は2.5cm季肋下に触知された。脊柱は正で四肢に異常はない。ただし左掌に猿線があり両足趾の重なりがあった。陰部は正常女性型であった。

## 臨床検査結果

初期の赤血球增多症( $6.5 \text{ 百万/mm}^3$ )と白血球增多症(27,000)とは、ほぼ2か月後に赤血球 $3.3 \text{ 百万/mm}^3$ と白血球 $9200/\text{mm}^3$ とに減じた。総コレステロール量 $313 \text{ mg/100 ml}$  (正常範囲106-198)、PBI  $4.6 \gamma\%$  (4.0-8.2)、 $^{131}\text{I}$  甲状腺摂取量11% (10%-40%) および $\text{T}_4$ は $5.5 \mu\text{g/100 ml}$  (7-14)であった。

胸部レ線像は心拡大を示し左心房野の突出が認められた。心電図所見では左軸偏位、右室肥大、不完全右脚ブロックならびにPR間隔の延長を認めた。頭蓋レ線像は正常であり腕部に骨核を認めなかった。脳波には著変はなかった。

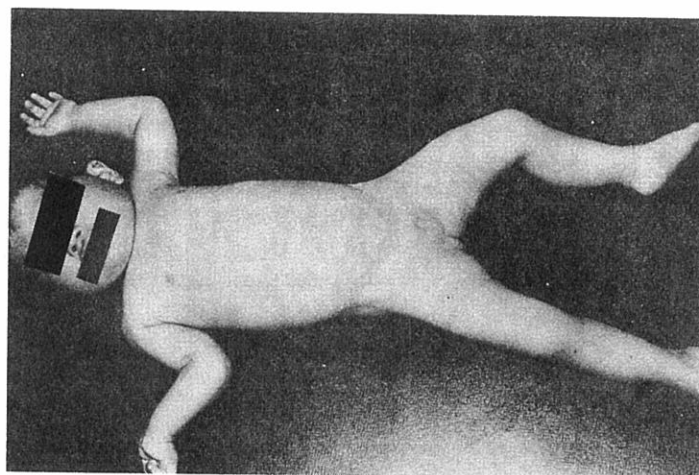


FIGURE 1 THE PATIENT WITH PENTA X CONSTITUTION

図1 PENTA X構成の患者

The clinical diagnoses were retarded mental and physical development, and congenital heart disease, probably endocardial cushion defect. The patient died of circulatory failure at home at 2 years and 5 months of age. An autopsy was not done.

#### CYTOGENETIC FINDINGS

Both the peripheral lymphocytes and the bone marrow cells showed 49 chromosomes with what appeared to be 3 extra group C chromosomes (Figure 2). Autoradiography with tritiated thymidine techniques<sup>5</sup> demonstrated the presence of 4 group C late replicating chromosomes (Figure 3).

In a determination of sex chromatin using hair root sheath as described by Katz and Wright,<sup>6</sup> 75% of the cells were positive, with 44% of the sex chromatin positive cells having 4 masses (Figure 4). These two pieces of evidence supported the assumption that the patient had three extra X chromosomes. On the other hand, among 200 polymorphonuclear cells examined, 4% had two drumsticks and 10% had one. None of the cells showed three or more drumsticks. Chromosome studies of the parents and sister were normal.

#### DISCUSSION

Among human sex chromosome abnormalities, the most common type is triple X or 47,XXX with a prevalence of 1.2/1000 live born females.<sup>7</sup> In the absence of distinctive clinical features, recognition of this type in the

臨床診断では精神身体発育の遅延,ならびに先天性心疾患おそらくは心内膜床欠損であった.患児は循環障害のため自宅にて死亡.年齢2年5か月であった.解剖検査は施行しなかった.

#### 細胞遺伝学的検査所見

末梢リンパ球と骨髄細胞の両者が49個の染色体数を有し3個の余剰C群染色を伴っていた(図2).トリチウムで標識したサイミジンを用いてのオートラジオグラフィ法<sup>5</sup>により4個のC群染色体遅延複製を証明した(図3).

Katz および Wright の記述<sup>6</sup>による毛根鞘法を用いての性染色質検査では,75%の細胞が陽性であり,陽性細胞のうち44%に4個の凝集塊を認めた(図4).これら二つの事実は患児が3個の余剰染色体を有することの根拠となるものであった.一方,検査した200個の多形核細胞のドラムスティックは,4%の細胞では2個であり,10%の細胞では1個であった.3個あるいはそれ以上のドラムスティックを示した細胞はなかった.両親と妹の染色体検査の結果は正常であった.

#### 検 討

ヒト性染色体異常のうちで最も普通の型は3X,すなわち47,XXXで,その頻度は出生女児1000に対し1.2の割合である.<sup>7</sup> 顕著な臨床像が欠けている場合には一般

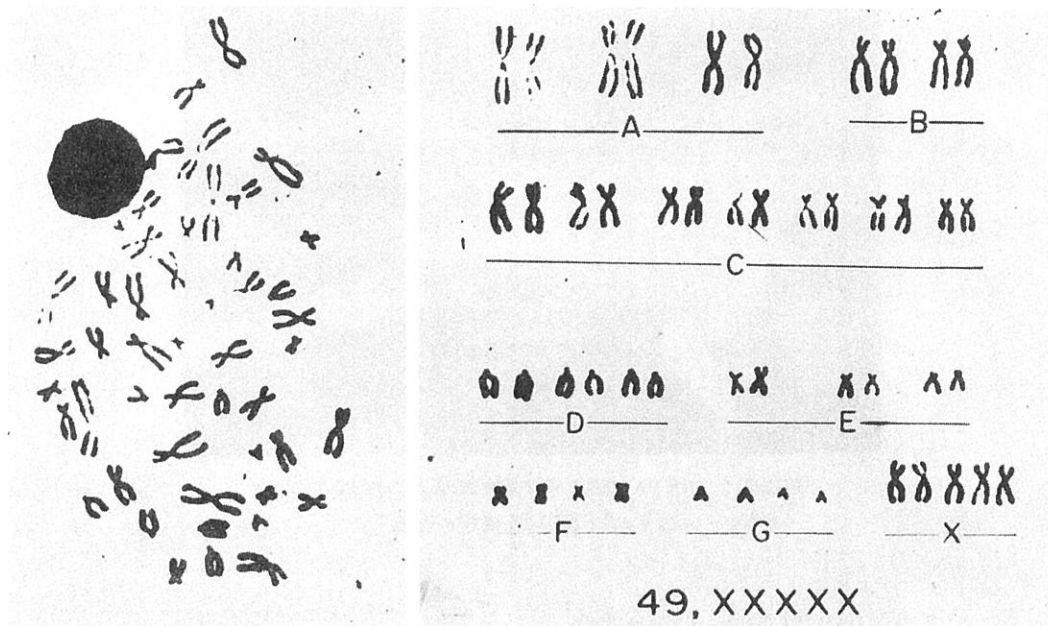


FIGURE 2 KARYOGRAM SHOWING 49, XXXXX

図2 49, XXXXX の核型

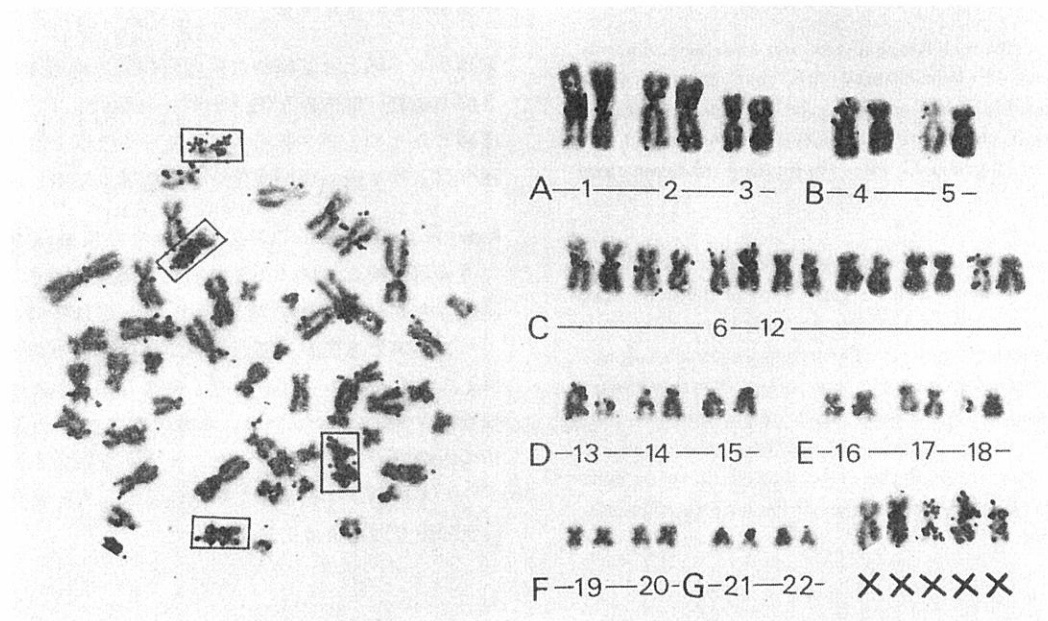


FIGURE 3 AUTORADIOGRAM SHOWING FOUR LATE REPLICATING CHROMOSOMES\*  
(BOXED IN METAPHASE PLATE)

図3 オートラジオグラム、4個の後期複製染色体(中期像を囲む)を示す

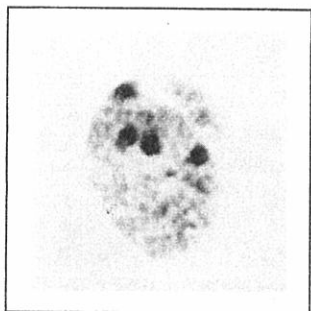


FIGURE 4 A HAIR ROOT CELL FROM THE PENTA X PATIENT SHOWING FOUR SEX CHROMATIN BODIES

図4 PENTA X の患者の毛根細胞4個の性染色塊を示す

general population is rather difficult, since the XXX females are grossly normal and fertile, though IQ varies from low to bright. Tetra X or 48,XXXX females apparently are much less common, with only ten such cases known at present.<sup>8</sup> Here again, there are no characteristic abnormalities, so that diagnosis must depend on chromosome studies. On the other hand, individuals with the Penta X (49,XXXXX) constitution may have somewhat more specific clinical features than other polysomic X subjects. As seen in Table 1, the three known infant cases have several characteristics in common. They were mentally retarded, had congenital heart anomalies and all were ascertained at about 2 years of age. Furthermore, the infants carried such minor stigmata as hypertelorism, marked epicanthic folds, strabismus, Simian crease and overlapping of toes which are often seen in patients with congenital anomalies. Sergovich et al.<sup>4</sup> described a 16-year-old girl with Penta X constitution, presenting a distinctive facies which was remarkably similar to that of a 13-year-old girl with a Penta X/tetra X mosaic constitution reported by Ricci et al.<sup>3</sup> In addition, both girls had a large number of minor skeletal malformations which were identical to those found in males with a 49,XXXXY chromosome complement. There were, however, relatively few features in common between those older girls and the infants with Penta X.

Cytogenetic study showed that all cells obtained from either the peripheral blood or bone marrow had 49 chromosomes with extra chromosomes in the C group. The autoradiographic evidence and sex chromatin studies indicated that in each of the three cases the extra chromosomes were X's. No more than two drumsticks were seen in any polymorphonuclear leukocytes, a finding consistent with observations reported by others,<sup>1,7</sup> which has been interpreted to indicate that there is no correlation in polysomic X individuals between the number of drumsticks and number of X's.

人口の中においてこの型を確認することはむしろ困難である。それはXXX女性では、IQは高低種々であって、もほぼ正常人に近く、かつ妊孕力もあるからである。Tetra Xすなわち48,XXXXの女性はいかに少なく、現在のところ10例が知られているにすぎない。<sup>8</sup> これもまた特徴的な異常がないので、診断は染色体検査によらなければならない。一方、Penta X (49,XXXXX) 構成の個体は他の多X個体よりも、ややより特徴的の臨床像を有している。表1に示されるように、既知の3症例は数種の特徴において共通性がある。患児は知能遅滞、先天性心奇形を有し、すべてがほぼ2歳ごろに発見されている。さらに、両眼開離、眼内角贅皮、斜視、猿線および趾の重なりのような小症候を有していた。これらは先天異常の個体にしばしばみられるものである。Sergovichら<sup>4</sup>はPenta X構成を有する16歳女子について記述し、Ricciら<sup>3</sup>により報告されたPenta X / tetra Xのモザイク構成を有する13歳女子と顕著に類似した特徴的な顔貌について報告した。加えて、この2名の女子は多数の微小骨格奇形を有していた。その奇形は49,XXXXY染色体構成の男子にみられるものと同一のものであった。ただし、Penta Xを有する年長女子と幼児との間には共通した臨床像は比較的少なかった。

細胞遺伝学的検索では、末梢血か骨髓かのいずれから得られたすべての細胞も、C群に余剰の染色体を有する49個の染色体であった。オートラジオグラフィーと性染色質検査の結果は、これら3例においては余剰染色体がX染色体であることを示した。多形核白血球において3個以上のドラムスティックが認められなかった。この所見は他の研究者らの報告した観察<sup>1,7</sup>に一致するものであり、多X染色体の個体ではドラムスティックの数とX染色体の数との間に相互関係は存在しないことを示すと解釈されている。

TABLE 1 CLINICAL SUMMARY OF INFANTS WITH PENTA X CONSTITUTION

表 1 PENTA X 構成の患者の臨床像要約

	Case 症例		
	I	II	III
Reference 参考文献	Kesaree & Woolley (1963)	Brody et al (1967)	Present Case 本報告
Parental ages (yrs) 両親の年齢	Father 父 26 Mother 母 22	48 42	33 29
Siblings (rank) 同胞(順位)	5 (4th) (第4子)	8 (7th) (第7子)	2 (1st) (第1子)
Maternal pregnancy history 母親の妊娠歴	Genital bleeding (+) 性器出血	Persistent vomiting (+) 連続的嘔吐	Genital bleeding (+) 性器出血
Duration of pregnancy (mos) 妊娠期間(月)	8	10	10
Birth weight 出生時体重 (g)	1946	2920	2400
Age at examination (mos) 診察時の月齢	16	29	20
Weight 体重 (kg)	5.9	12.64	7.5
Height 身長 (cm)	72	82.6	72
Eyes 眼	Hypertelorism 両眼開離 Eye slanting 眼上傾斜	Strabismus 斜視 Epicanthic fold, marked 内角贅皮著明	Strabismus 斜視 Hypertelorism 両眼開離 Epicanthic fold, marked 内角贅皮著明
Congenital heart anomalies 先天性心奇形	Patent ductus arteriosus 動脈管開存症	Patent ductus arteriosus 動脈管開存症	Endocardial cushion defect, probable 心内膜床欠損確実
Hands 手	Small, Simian crease 小, 猿線	Small, curved Vth finger 小, 第5指湾曲	Small, Simian crease 小, 猿線
Feet 足	Small, toe overlapping 小, 趾の重なり	Talipes varus 内反足	Toe overlapping 趾の重なり
Genitalia 陰部	Normal female 正常女性	Normal female 正常女性	Normal female 正常女性
Mental retardation 知能發育遲延	+	+	+

The cytologic events producing this rare chromosomal anomaly probably involve survival of the maternal X chromosomes in a single cell through both meiotic divisions by nondisjunction to produce an ovum with 4 X chromosomes subsequently fertilized by a normal sperm contributing the fifth X. Less likely is the simultaneous occurrence of nondisjunction in reduction divisions in both parents to contribute multi-X sperm and ovum that in turn produce the Penta X zygote.

このまれな染色体異常発現の細胞学的な機転は、おそらく不分離現象により2回の環元分裂の過程において1個の細胞中に母側のX染色体が残存し4個のX染色体を有する1個の卵子が発生し、次に第5番目のX染色体をもつ正常精子と受精したことによるものであろう。両親の環元分裂の不分離が同時に起こることにより多Xの精子と卵子による結果としてPenta X受精卵が発生するということは可能性に乏しい。

## REFERENCES

### 参考文献

1. KESAREE N, WOOLLEY PV Jr: A phenotypic female with 49 chromosomes, presumably XXXXX. J Pediat 63:1099-103, 1963
2. BRODY J, FITZGERALD MG, SPIERS ASD: A female child with five X chromosomes. J Pediat 70:105-9, 1967
3. RICCI N, DALLAPICCOLA B, VENTIMIGLIA B, TIEPOLO L, FRACCARO M: 48,XXXX/49, XXXXX mosaic: asynchronies among the late-replicating X chromosomes. Cytogenetics 7:249-59, 1968
4. SERGOVICH F, UILENBERG C, POZSONYI J: The 49,XXXXX chromosome constitution: Similarities to the 49,XXXXY condition. J Pediat 78:285-90, 1971
5. SCHMID W: DNA replication patterns of human chromosomes. Cytogenetics 2:175-93, 1963
6. KATZ MM, WRIGHT SW: The use of hair root sheath for X-chromatin determination. J Pediat 76:292-5, 1970
7. MILLER OJ: The sex chromosome anomalies. Am J Obstet Gynecol 90:1079-139, 1964
8. TELFER MA, RICHARDSON CE, HELMKEN J, SMITH GF: Divergent phenotypes among 48,XXXX and 47,XXX females. Am J Hum Genet 22:326-35, 1970