

*Síndrome 48,XXXX*

Por los Dres.:

LIANE BORBOLLA VACHER(\*) Y JOAQUÍN PASCUAL GISPERT(\*\*)

Las observaciones del síndrome 48,XXXX, en la literatura, posiblemente no llegan a la decena. Los dos primeros casos publicados fueron los de Carr y cols.<sup>1</sup> en 1961. Se trataba de dos mujeres con retraso mental, genitales externos y menstruación normales.

Posteriormente, Lejeune y Abonyi<sup>2</sup> recopilan cinco y describen uno en una muchacha de 14 años. De Grouchy y cols.<sup>3</sup> en 1968 señalan otro, el de una niña de 6 años y medio con transmisión anormal del grupo Xg.

La paciente que estudiamos a continuación, es portadora de esta anomalía cromosómica, mostrando además características fenotípicas de interés.

## OBSERVACION

R. J. D. Esta niña de raza blanca nació el 26 de enero de 1964. La madre tenía en esta fecha 39 años y el padre 44. Ninguno de los dos había recibido terapia ni se había sometido a exámenes

radiológicos extensos. No existe consanguinidad ni malformaciones en los familiares.

La madre ha tenido 4 embarazos, el primero fue un aborto espontáneo, el segundo normal y ella dio a luz un varón cuya edad actual es de 8 años. Posteriormente tuvo otro aborto espontáneo. El último embarazo fue el de la paciente y duró 8 meses. En el transcurso del mismo, la madre tomó progesterona.

La niña pesó al nacer 3 lbs. 14 onzas. El parto fue en presentación pelviana, la rotura de las membranas espontánea y la placenta normal. Lloró inmediatamente, no siendo necesaria la administración de oxígeno. Se le encontró un hematoma en región glútea derecha. La fontanela anterior medía 4 x 3 cms y la menor 1 x 1 cm. El primer día de vida, muestra discreta polipnea y tiraje subcostal, siendo el resto del examen del aparato respiratorio negativo. La frecuencia cardíaca era de 120 x minuto y no se escuchaban soplos. El hígado rebasaba 1 cm el reborde costal derecho. El sistema nervioso era normal. Al segundo día, se hace evidente un ictero que aumenta progresivamente de intensidad con hepatomegalia. No había esplenomegalia. Además, se auscultaba un soplo sistólico 2/6 en 4to. y 5to. espacios intercostales, a la izquierda del esternón. La bilirrubina total fue de 21.12 mg por ciento, la directa de 0.67.

(\*) Profesora de Pediatría, Jefe del Servicio de Citogenética del Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10.112, Reparto Altabana, Habana 3, Habana, Cuba.

(\*\*) Profesor de Pediatría, Jefe del Servicio de Neuropediatría del Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10.112, Reparto Altabana, Habana 3, Habana, Cuba.

(\*\*\*) Con la colaboración técnica de Olga Navarro Molina Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10.112, Reparto Altabana, Habana 3, Habana, Cuba.

mg por ciento, la prueba de Coombs negativa, la hemoglobina de 9.4 gm por ciento y el conteo de reticulocitos de 3.6 por ciento. Los grupos sanguíneos del padre fueron A, Rh-, de la madre A Rh- y el de la niña A Rh-. Se le realizó una exsanguíneo-transfusión (30/1/64). Un hemocultivo no mostró crecimiento bacteriano. Una placa de tórax sólo evidenció signos de neumonitis. Posteriormente, la niña mejora de su ictero y es dada de alta (21/2/64). Se encuentra entonces que tiene un hematoma del esternocleidomastoideo izquierdo y que el soplo cardíaco sigue audible en el precordio con los mismos caracteres. A los dos meses de edad, pesaba 7 lbs. 13 onzas, la circunferencia cefálica era de 37.1/2 cms y la talla 49 cms. Presentaba un torticolis con inclinación de la cabeza hacia la derecha. A los 5 meses y medio, el peso es de 12 lbs. 3 onzas, la talla 57 cms y la circunferencia cefálica de 39.1/2 cms. Se muestra algo hipotónica y no sostiene la cabeza. A los 8 meses, aún no se sienta sola. A los 10 meses ya se sienta y el resto del examen neurológico es negativo. A los 13 meses pronuncia monosílabos. Caminó sola a los 19 meses. A los 2 años, su peso es de 21 lbs. 12 onzas, la talla de 80.1/2 cms, la circunferencia cefálica: 48 cms. En esta época, es vista por un ortopédico que halla una escoliosis dorsolumbar izquierda acentuada con rotación y caída del hombro hacia la derecha. A la edad de 4 años 7 meses el informe psiquiátrico es el siguiente: paciente de poco desarrollo que coopera bien pero con atención lábil, que tiene dificultad de dicción; el vocabulario es escaso, apenas ha comenzado a construir frases de cierto enlace y contenido. Test mental (Terman y Merrill): E.C.: 4.7 años, E.M.: 3.1 años, C.I.: 67, deficiencia mental media, dificultad del lenguaje, atención y memoria.

*Examen físico actual:* Niña a los 5 años (fig. 1), (3/3/69), las mediciones son las siguientes:

Peso: 14.5 kilos  
 Talla: 99.1/2 cms.  
 C.C.: 48 cms.  
 C.T.: 50 cms.  
 C.A.: 46.1/2 cms.



*Fig. 1.—Vista de la paciente a los 5 años de edad.*

La talla se sitúa entre el 3 y 10 percentiles de una edad de 4.1/2 años y el peso en el 3 percentil de 5 años. La circunferencia cefálica corresponde al 50 percentil de los 2 años. La piel es blanca, el pelo rubio cenizo, no existen nevi. El troteo está conservado. Presenta cierto grado de hiperlaxitud ligamentosa a nivel de los dedos de las manos. El tono muscular es normal y las mucosas bien coloreadas. En el exa-

men físico regional, encontramos: cráneo pequeño con occipucio algo prominente, la cara es fina y alargada, la frente alta aunque algo estrecha en sentido transversal. Las cejas son bien dibujadas, rectas y la distancia que las separa del borde de la órbita es poca. No hay epicantus.

Da la impresión que los ojos están separados pero no podemos hablar de un verdadero hipertelorismo, sino de un



Fig. 2.—Aspecto de la cara de la paciente, se nota la frente alta, la separación de los ojos y el filtro largo comparado con el mentón pequeño.

“seudohipertelorismo” (fig. 2) ya que la distancia entre ambos ángulos externos de los ojos se sitúa dentro de límites normales, de acuerdo con las cifras dadas por *Di George y cols.*\*

En nuestra paciente, encontramos los valores siguientes:

Distancia ángulos externos de los ojos: 71 mms.

Distancia ángulos internos de los ojos: 29 mms.

Nos parece que existe cierto grado de “dystopia canthorum”, es decir un desplazamiento lateral del ángulo interno del ojo y poco desarrollo de la carúncula lagrimal como puede observarse en la fig. 2. El ojo izquierdo es algo más pequeño que el derecho, el iris es de color carmelita. No existe desviación mongoloidea ni antimongoloidea de las hendiduras palpebrales. Las pestañas son largas. La nariz es recta con la punta un poco levantada, la raíz nasal es ancha y no deprimida, su anchura es prácticamente similar a la de la distancia entre ambas alas. La boca es pequeña y bien dibujada, los labios un poco gruesos. El philtrum es largo y algo prominente. El mentón pequeño, existe cierto grado de micrognatia y retrognatia (Figs. 3 y 4). Las orejas son más bien grandes, de forma e implantación normales, el hélix se ve bien enrollado en su parte superior. Los arcos cigomáticos son poco pronunciados. El paladar es ojival. Los dientes no muestran alteraciones siendo la fórmula dentaria normal.

TABLA 1

| Valores normales                       | 3 a 10 años | 10 a 16 años | ♀     | ♂     |
|--|-------------|--------------|-------|-------|
| Distancia ángulos internos de los ojos | 22-30       | 28-34        | 24-37 | 26-39 |
| Distancia interpupilar                 | 46-58       | 55-64        | 51-72 | 58-75 |
| Distancia ángulos externos de los ojos | 70-80       | 81-90        | 74-92 | 77-96 |

Cifras expresadas en mms.



Fig. 3



Fig. 4

*Figs. 3 y 4.—Vistas de perfil, se aprecia bien la implantación normal de las orejas y su forma, la micrognatia y retrognatia moderadas.*

El cuello es corto y se aprecia aún una discreta torticolis con inclinación de la cabeza hacia la derecha. La implantación del pelo es baja en la nuca.

En el tronco, se encuentra una marcada escoliosis con doble convexidad dorso-lumbar. Los hombros son asimétricos, siendo el izquierdo más alto que el derecho (Fig. 1). No hay tórax en escudo y la distancia intermamilar es de 11.1/2 cms. El examen del aparato respiratorio es negativo. En el aparato cardiovascular, se nota que no hay abombamiento precordial, el choque de la punta se palpa en el 5to. espacio intercostal izquierdo en línea medioclavicular. Se ausculta un SS: 2/6 en 2do. y 3er. espacios intercostales izquierdos con aumento del 2do. ruido en el foco pulmonar y desdoblamiento del mismo. Pulso 100 x minuto. Abdomen: nada a señalar, no hay hepatomegalia ni esple-

nomegalia. Aparato genitourinario: los genitales externos son normales para la edad, pequeña fovea supracoccígea. Extremidades superiores: no hay cubitus valgus. Manos: muy ligera clinodactilia del 5to. dedo bilateral. Extremidades inferiores: no hay anomalías, pie plano bilateral. Examen neurológico normal.

#### EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Hemograma, eritrosedimentación, orina, heces fecales normales. Úrea y glicemia: sin alteraciones. Fondo de ojos normal. Determinación de F.S.H.: > 3 U.R. (7/3/69). Prueba de cloruro férrico en orina: negativa, prueba de nitrosonaftol: negativa, prueba de dinitrofenilhidrazina: normal, prueba de cianuro nitroprusiato: normal, prueba de ninhydrina: negativa.

**Radiografía de columna:** marcada escoliosis dorsolumbar de doble convexidad, dorsal izquierda y lumbar derecha, con rotación de los arcos vertebrales de la porción baja del segmento dorsal, espina bifida en C6, D1 y L5. Placa de hueso largos: no hay alteraciones. Telecardiograma: moderada cardiomegalia.

E.C.G. y vectorcardiograma: dentro de límites normales.

E.E.G.: en dos ocasiones fue normal.

**Estudio citogenético: Cromatina sexual:** El examen del frotis bucal realizado en 3 ocasiones, empleando coloración de aceto-orceína, mostró en los núcleos de las células uno, dos o tres

cuerpos de Barr en la proporción siguiente:

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| 1 cuerpo de Barr .....  | 30.5% |
| 2 cuerpos de Barr ..... | 10 %  |
| 3 cuerpos de Barr ..... | 2 %   |

En la Figura 5, se observa una célula con 3 cuerpos de Barr.

**Estudio cromosómico:** Se hizo cultivo de leucocitos sanguíneos de acuerdo con el método de *De Grouchy* y cols.<sup>5</sup> Los cariotipos realizados dieron 48 cromosomas con XXXX. (Fig. 6). En la tabla 2 se detalla el estudio realizado.

Valoramos la posibilidad de un mosaico 45, X/ 47, XXX/ 48, XXXX, haciendo cariotipos de las mitosis con 45 y 47 cromosomas. Pero vimos que los

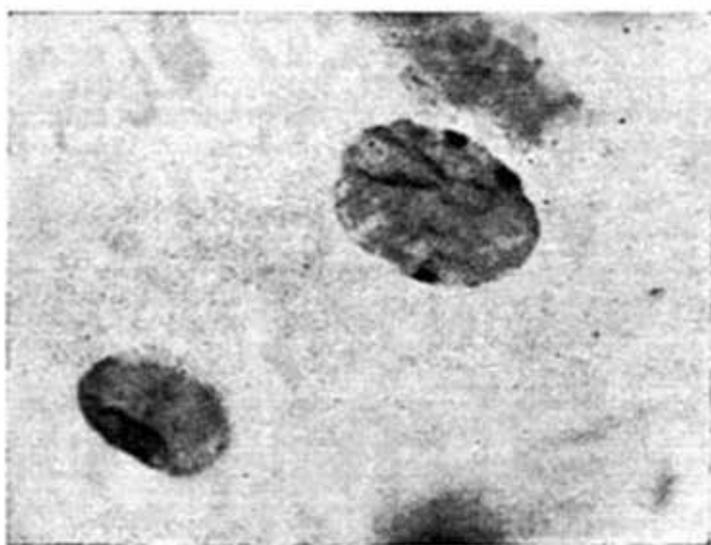


Fig. 5.—Núcleo con 3 cuerpos de Barr en una célula de un frotis bucal (coloración aceto-orceína).

TABLA 2

*Sangre periférica, cultivo de leucocitos.*

| Total de células | No. de cromosomas |    |    |    |    | Cromosomas sexuales |
|------------------|-------------------|----|----|----|----|---------------------|
|                  | > 45              | 45 | 46 | 47 | 48 |                     |
| 25               | 3                 | 5  | 1  | 5  | 11 | XXXX                |

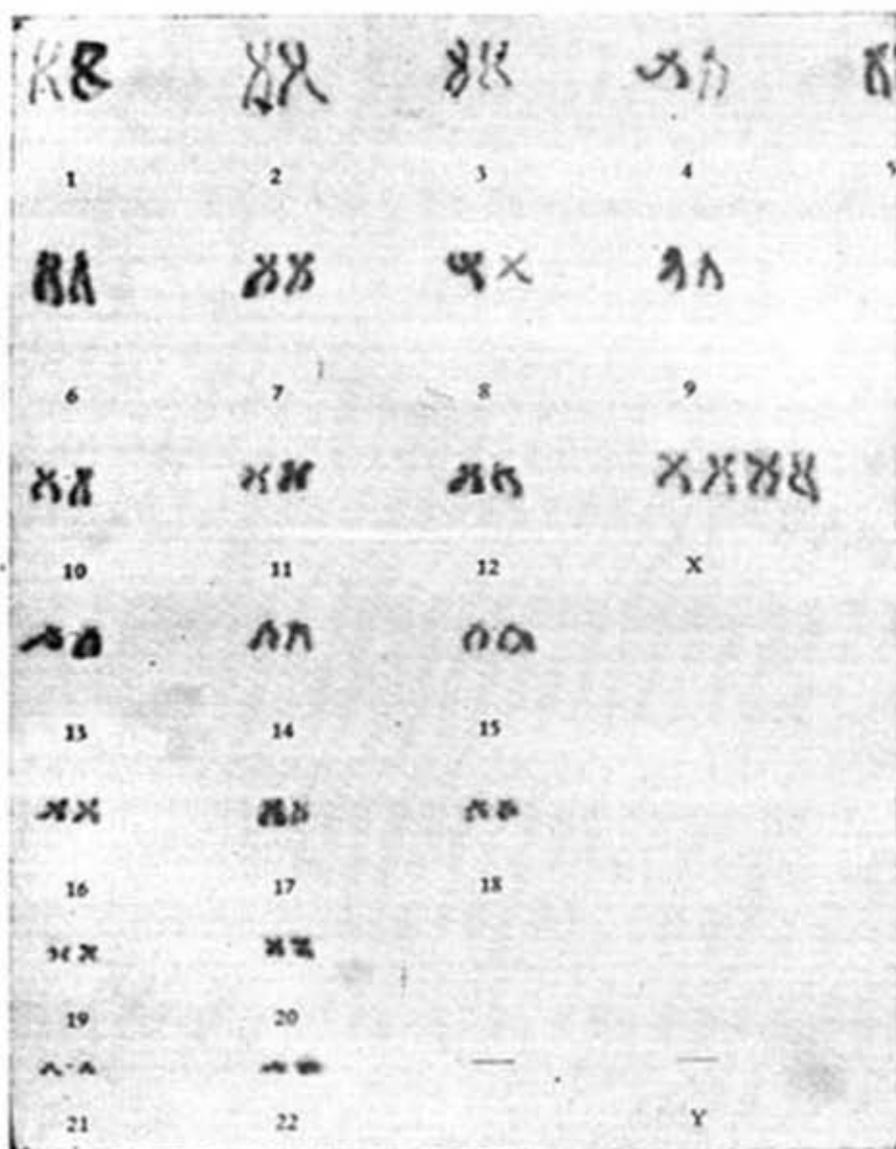


Fig. 6.—Cariotipo 48, XXXX.

cromosomas ausentes o de más en dichas mitosis, no eran siempre los mismos, por lo que consideramos se tratara de artefactos.

*Estudio dermatoglífico:* En la Figura 7, son representados los dermatoglifos palmares y digitales de la paciente. Los trirradios axiales en ambas manos

están en posición algo alta "1," hay surco simiano bilateral los pliegues de flexión digitales son normales. En los dedos hay 5 presillas cubitales.

#### COMENTARIOS

Según *Lejeune y Abonyi*,<sup>2</sup> de *Grouchy y cols.*,<sup>3</sup> el síndrome 48,XXXX pre-

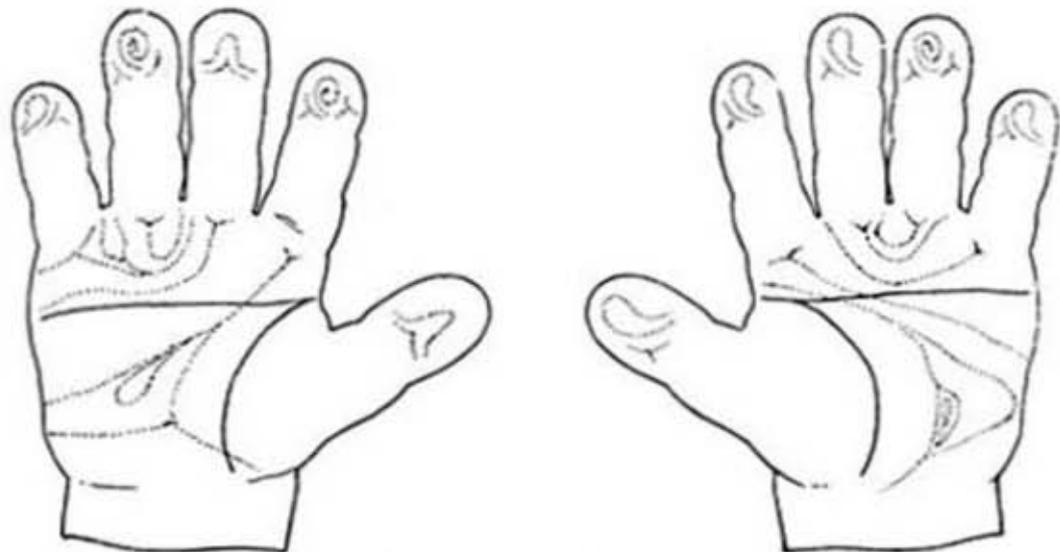


Fig. 7.—Dermatoglifos.

renta una dismorfia facial especial que permitiría plantear el diagnóstico por el examen clínico de los pacientes. Anotan estos autores,<sup>2,3</sup> que la facies recuerda a la del mongólico, pero que no hay desviación mongoloidea de las hendiduras palpebrales ni epicantus. Nuestra paciente se parece extraordinariamente al caso de *Grouchy* y cols.<sup>3</sup> y pensamos que esto se deba a la forma alargada de la cara, a la frente alta y algo estrecha, al aspecto de la nariz, a lo que nosotros creemos sea *dystopia canthorum* y a la micro y retrognatias moderadas. El retraso mental es otra característica del síndrome y estaba presente en todos los casos.<sup>1,2,3</sup> Otros<sup>2,3</sup> citan que el peso y la talla están elevados; en la observación de nosotros, el peso está dentro de límites normales bajos y la talla se coloca entre los 3 y 10 percentiles de 4½ años, pero hay que tener en cuenta que la niña es prematura y además es afecta de una citoscoliosis severa. Quizás tenga una cardiopatía congénita, una pequeña comunicación interauricular. No realizamos

angiocardiografía debido a la ausencia de manifestaciones clínicas importantes. Otras malformaciones en ella son paladar ojival, espina bífida, surco simiano bilateral y cuello corto.

La cromatina sexual demuestra una vez más su valor en estos casos ya que la presencia de 3 cuerpos de Barr en los núcleos de las células del frotis bucal es patognomónica si recordamos que el número de cromosomas X es igual al número de cuerpos cromatinicos más 1.

Se ha determinado en una paciente el grupo Xg así como en sus familiares.<sup>3</sup> El propositus era Xg(a-), la madre Xg(a-) y el padre Xg(a+) por lo que se plantea como hipótesis más aceptable<sup>3</sup> que el padre no haya suministrado ningún cromosoma en la fecundación y que los 4 X provienen de la madre, siendo necesario para que esto se produzca los mecanismos siguientes: doble no disyunción en la 1ra. y 2da. división meiótica en la madre y en el padre, pérdida del X o del Y en la fecunda-

ción o producción de un espermatozoide sin cromosoma sexual por no disyunción meiótica. Esta argumentación es para explicar la herencia especial del grupo Xg en esta familia. Generalmente, se ha dado como causa de la formación de los 4 cromosomas sexuales X, una doble no disyunción durante la meiosis materna y fecundación ulterior por un gameto paterno portador de un X. Un dato digno de mención es la aparición de abortos en las madres de estos casos.<sup>2</sup>

#### RESUMEN

En una niña prematura de 5 años de edad, con retraso mental, encontramos en los núcleos de las células, en el frotis bucal, 3 cuerpos de Barr y un cariotipo 48, XXXX. Nuestra observación también confirma la presencia de una dismorfia facial que permitiría hacer el diagnóstico clínico. Además, la paciente presentaba una cifoescoliosis, espina bifida y un cuello corto. En los dermatoglifos, los trirradios axiales se hallaban altos en posición "t" y había un surco simiano bilateral.

#### SUMMARY

A premature girl 5 years old, was found to have in the buccal smear, 3 sex chromatin bodies in the nuclei of the cells, and a 48, XXXX karyotype. She also has some typical facial features which seems of value for the clinical diagnosis. She had mental retardation, a cyphoscoliosis, short neck and spina bifida. Dermatoglyphic findings were high triradii axial in position "t" and simian creases in both hands.

#### RESUME

Chez une enfant prématurée, âgée de 5 ans, porteuse d'un retard mental, l'examen du frottis buccal a montré la présence de 3 corpuscules de Barr dans les noyaux des cellules et le caryotype est 48, XXXX. L'enfant a aussi une dysmorphie faciales particulière qui permet sans doute de faire le diagnostic de l'affection. Les dermatoglyphes palmaires et digitaux montrent une élévation des triradius axiaux en position "t" et un pli simien bilatéral. Elle avait aussi une cyphoscoliose, un cou court et spina bifida.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Carr, D. H., Barr, M. L., and Plunkett, E.R.: An XXXX Sex Chromosome in Two Mentally Defective Females, *Can. Med. Ass.*, 84: 131, 1961.
- 2.—Lejeune, J., et Abonyi, D.: Syndrome 48, XXXX chez une fille de quatorze ans, *Ann. Génét.*, 11: 117, 1968.
- 3.—Grouchy de, J., Brissaud, H. E., Richardet, J. M., Repessé, G., Sanger, R., R-ce, R. R., Salmon, Ch. et Salmon, D.: Syndrome 48, XXXX chez une enfant de six ans, transmission anormale du groupe Xg., *Ann. Génét.*, 11: 120, 1968.
- 4.—Di George, A. M., Olmsted, R. W., and Harley, R. D.: Waardenburg Syndrome, *J. Pediat.*, 57: 649, 1961.
- 5.—Grouchy de, J., Roubin, M., Passage, E.: Microtechnique pour l'étude des chromosomes à partir d'une culture de leucocytes sanguins, *Ann. Génét.*, 7: 45, 1964.