

DIVERSAS CONSIDERACIONES CLINICAS CON MOTIVO DE UN CASO DE SINDROME DE KLINEFELTER CON ESTIGMAS DEL STATUS BONNEVIE-ULLRICH *

Dr. ENRIQUE MIRALBELL ANDREU

(Académico Correspondiente Nacional: Barcelona)

En 1961 se inició un nuevo capítulo del estudio etiológico de ciertos cuadros clínicos de la patología humana: El de las enfermedades debidas a aberraciones cromosómicas, capítulo que hoy conocemos con el nombre de Cromosomopatías.

El mismo, fue inaugurado por los excelentes trabajos de TURPIN y de su íntimo colaborador LEJEUNE que descubrieron la trisomía del par cromosómico 21 en un caso de síndrome de Down.

Un poco más tarde, los mismos autores, TURPIN y LEJEUNE, junto con LAFOCART y GAUTIER, describen la traslocación de los pares cromosómicos 22-13 ó 14-15 en varios casos de polidispondilia.

Casi al mismo tiempo, Patricia JACOBS describe que los enfermos afectos del síndrome de Klinefelter tienen una dotación cromosómica sexual anómala,

la XXY y FORD y colaboradores, describen casos del síndrome de Turner con alteraciones de los cromosomas sexuales en el sentido, que los mismos, quedan reducidos en un solo cromosoma X.

Durante este último decenio, 1962-1972, son numerosos los autores que estudian estos problemas y repetidos los trabajos, donde se pone en evidencia, alteraciones cromosómicas en síndromes clínicos que hasta este momento se desconocía su etiología, poniendo la misma, así de relieve.

Hoy poseemos una larga lista de síndromes de los que sabemos que su factor etiológico es una aberración cromosómica: una cromosomopatía.

Estos descubrimientos han permitido también hacernos comprender las verdaderas relaciones que existen entre algunos síndromes clínicos, que hasta la actualidad se consideraban distintos

* Comunicación desarrollada en la Sesión del día 7-III-72.

o diferentes. Este hecho ha ocurrido con status de Bonnevie-Ullrich y el síndrome de Turner; en efecto:

KOBYLINSKY describe en un *recién nacido* la existencia de grandes pliegues cutáneos en ambas regiones laterales del cuello que se extendían, desde ambas partes bajas de los pabellones auriculares, hasta la parte media de la región clavicular, FINKE, en 1902, da el nombre a estos pliegues de Pterygium colli, pero fue en 1930 cuando ULLRICH describe el cuadro clínico completo caracterizado por recién nacidos que presentan el Pterygium colli anteriormente mencionado, pero que además, tienen una serie de otras malformaciones, tales como: Hipertelorismo, epicantus, mandíbula inferior poco desarrollada, paladar ojival, pabellones auriculares de implantación baja con sinequias en sus lóbulos, inserción anómala del cabello, sobre todo en la región de la nuca. Al mismo tiempo, estos recién nacidos presentan manifiesto edema en las manos y pies, así como cubitus valgus. En algunos de ellos se les aprecia una cardiopatía, generalmente del tipo de la comunicación intra-auricular o de la coartación de la aorta. En otros puede presentarse una luxación congénita de cadera o una espina bífida.

Estudiando el desarrollo de estos recién nacidos, ULLRICH puso en evidencia que prácticamente en la totalidad de los mismos el crecimiento era escaso, resultando de ello que estos individuos tenían en edades posteriores una evidente talla baja.

Hace pocos años, Patricia JACOBS

describe en una recién nacida afecta del síndrome de Bonnevie-Ullrich, que la dotación cromosómica sexual es patológica, pues en vez de presentar la XX como corresponde a toda hembra normal, presenta la de XO.

* * *

TURNER, por su parte, describió en 1938 otro cuadro clínico en muchachas en el período puberal caracterizado por lo siguiente: manifiesto infantilismo que se nos evidencia por ausencia de senos y aureolas mamarias, falta de caracteres sexuales secundarios, vagina pequeña, útero hipoplásico y ausencia de menarquia. La mayoría, aunque no todos los casos descritos por TURNER, presentaban una manifiesta talla baja, cubitus valgus y Pterygium colli.

En 1942, ALBRIGHT describe que estas enfermas presentan un aumento de gonadotrofinas y una falta de 17-cetosteroides.

WILKINS, un poco más tarde, estudia intensamente este síndrome desde el punto de vista anatomopatológico y endocrinológico, poniendo en evidencia que la mayoría de las enfermas afectas de síndrome de Turner presentan una grave alteración anatómica de sus gónadas en el sentido hipoplásico, quedando reducidas las mismas, en algunos casos, en estrías de tejido conjuntivo-fibroso. Da el nombre de "Streak gonads" a esta alteración anatomopatológica y el de disgenesia gonadal al síndrome de Turner.

Prácticamente, al mismo tiempo, BARR, pone de relieve la ausencia de

cromatina sexual en las células de estas enfermas, ausencia no explicable en aquellos momentos, ya que su presencia era sinónima de sexo femenino.

Fue en 1959 cuando FORD y POLANI describieron que las enfermas afectas del síndrome de Turner (disgenesias gonadales), tenían una dotación cromosómica sexual anómala, constituida por una sola X.

Es decir, los estudios cromosómicos evidenciaron pues que la misma alteración cromosómica XO en sustitución de la XX normal se presenta tanto en el síndrome de Turner como en el síndrome de Bonnevie-Ullrich. De aquí que hoy día pueden considerarse ambos como una misma entidad nosológica, pero que el síndrome de Bon-

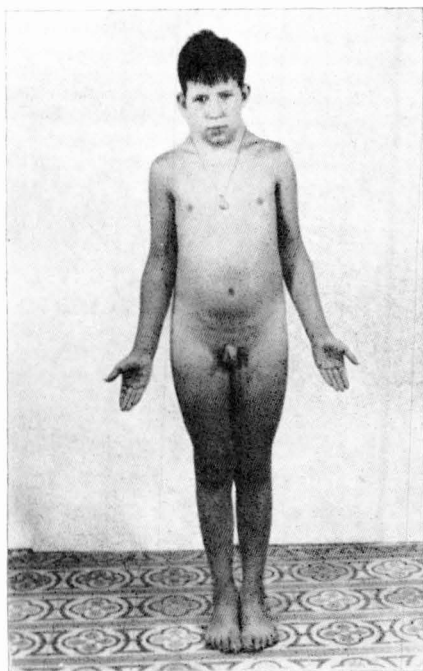


Fig. 1

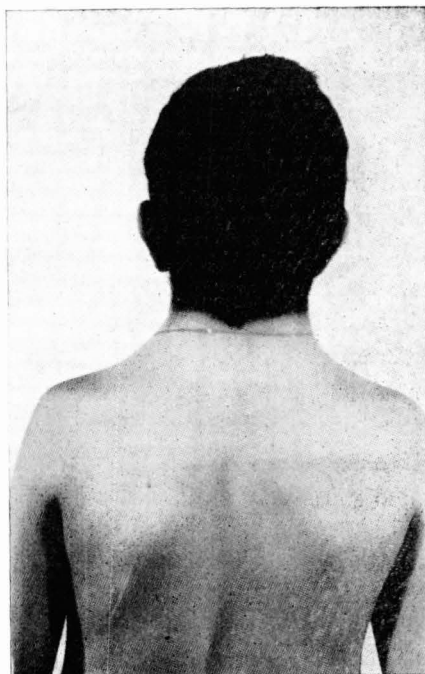


Fig. 2

nevie-Ullrich representa la manifestación clínica de la misma durante los primeros períodos de la vida, en cambio, el síndrome de Turner sería la manifestación clínica de dicha entidad en la época puberal.

Durante estos últimos años se ha considerado que la disminución de la cromatina sexual, reduciéndose a una sola X, era la causa no sólo de la grave alteración anatómica funcional de las gónadas de estas enfermas, sino también de los otros síntomas, tales como Pterygium colli, talla baja, cubitus valgus.

Recientemente, algunos descubrimientos hacen dudar de que la disminución de la cromatina sexual sea la causa de estos últimos síntomas ci-

tados. Un caso por nosotros vivido nos hace plantear también este interrogante. Se trata del niño M. F., que lo vimos por primera vez a los nueve años de edad, debido a una apendicitis aguda. Es el hijo mayor de una familia de tres hermanos, en la que no existen antecedentes ni de consanguinidad ni de trastornos genéticos dignos de interés. Por otra parte, en los antecedentes patológicos del historiado no existe ningún dato que precise resaltar. A la inspección nos llamó poderosamente la atención la presencia, como se observa en la figura 1, de un

Pterygium colli, además de los siguientes síntomas: Hipertelorismo, epicanthus, nariz en silla de montar, paladar ojival, inserción baja de los pabellones auriculares, separación importante de las mamilas, discreto pecho en escudo y cubitus valgus. Llama poderosamente la atención la inserción baja, muy baja, del pelo al nivel de la nuca (figura 2), insinuando un doble arco con incidencia media. En cambio, el fenotipo es el propio de un varón con desarrollo peneano y testicular correspondiente a la edad.

Practicado un estudio auxológico:

NOMBRE: M. F.

FECHA EXAMEN: 1-IX-71

FECHA DE NACIMIENTO: 15-IX-61

EDAD CRONOLOGICA: 10 años

<i>Medidas actuales</i>	<i>Medidas para la edad</i>
-------------------------	-----------------------------

CRECIMIENTO

Talla	142	135
-------	-----	-----

ESTADO NUTRITIVO

Peso	47.300	29.400
------	--------	--------

MORFOLOGIA Y MADURACION

Segmento inferior	74	67.1
Segmento superior	68	67.9
Relación Inf./Sup.	1.2	0.98
Diámetro bi-acromial (D.A.)	29	
Diámetro bi-cresta (D.C.)	22	
Relación D.A./D.C.	1.31	1.35
Perímetro craneal (P.C.)	52	53
Perímetro torácico (P.T.)	67	64
Relación P.T./P.C.	1.28	1.20
Perímetro abdominal	67	58

Vello pubiano: NO Mamas: NO

Vello axilar: NO

Como se observa en dicho estudio, la talla es alta, pues sobrepasa en 7 cm a la talla media para su edad.

El estudio del segmento inferior y

superior nos pone en evidencia que dicho incremento de talla es, a expensas del segmento inferior, ya que el superior corresponde sensiblemente a

la media para su edad. Los demás datos no tienen interés.

Clínicamente pues, nos encontramos frente a un varón desde el punto de vista fenotípico, que representa una serie de síntomas propios del síndrome de Turner, pero que además tiene una talla alta a expensas del segmento inferior.

En vista de lo cual, consideramos oportuno realizar un estudio completo del caso.

Se practicó un análisis de sangre con los siguientes resultados:

Glucosa	0,80 g/mil
Urea	0,26 g/mil
Calcio	96 mg %
Fósforo	4,5 mg %
Fosfatasa alcalinas	8,9 U.B.

y como se comprueba, dichos resultados son completamente normales.

Practicada la exploración general de metabopatías:

AMINOACIDURIA

NITROGENO ALFA AMINICO

Técnica de SABATER, J. y PAMPOLS, M. T. Ref. (V.N. hasta 3 mg/kg/día)

mg/100 ml.	mg/24 h.	mg/kg/día.
------------	----------	------------

CROMATOGRAFIA (Creatinina: 100 mgrs/100 ml.)

Soporte: Capa Fina de Gel de Sílice

Técnica de SABATER, J. y SALES, M. Ref.: Laboratorio 283:1; (1969)

Se observa:

Glicina	2	Lisina	1-2	Fenilalanina	0
Alfa-Alanina	1-2	Ornitina	0	Tirosina	0
Beta-Alanina	0	Citrulina	0	Prolina	0
Valina	2	Arginsuccínico	0	Oxi-Prolina	0
Leucina	0	Arginina	1-2	Triptófano	0
Isoleucina	0	Serina	1-2	Histidina	2
Ac. Aspártico	0	Treonina	1-2	Metil-Histidina	0
Ac. Glutámico	0	Cistina	2		
Baiba	0	Homocistina	0		
Asparguina	0	Metionina	0		
Glutamina	2	Taurina	2		

OBSERVACIONES: Aminoaciduria normal.

CLAVE: 0=No se observa. — 1=Nivel normal. — 2=Lig. aumentado. — 3=Muy aumentado.

EXPLORACION DE METABOLOPATIAS

Pruebas cualitativas en orina

<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Valor diagnóstico en:</i>
Proteínas	Negativo	Síndromes con alteración renal.
Test de Fölling	Negativo	Fenilcetonuria, Histidinemia, Alcaptonuria, Tirosinosis.
Cuerpos Reductores	Negativo	Fructosemia, Galactosemia, Glucosurias, Alcaptonuria.
Glucosa	Negativo	Diabetes pancreática o renal.
Galactosa	Negativo	Galactosemia.
Reacción de Brandt	Negativo	Cistinuria, Homocistinuria.
Test de Nitrosoaftol	Indicios	Tirosinosis, Tirosiluria.
Test Isatina	Negativo	Prolinuria.
Reacción De Ehrlich	Negativo	Indoles (enfermedad de Hartrup), Citrolinuria, Homocitrulinuria.
Cetoácidos	Negativo	Enf. Jarabe Arce, Fenilcetonuria, Tirosinosis, Tirosoluria, Histidinemia, Sind. Malabsorción Metionina.
Test de Dorfmann	Negativo	Síndrome de: Hurler, Hunte, San Filippo y Scheie.
Porfirinas	Negativo	Porfirinopatías.
SEDIMENTO DE ORINA		Enf. de Fabry (inclusiones grasas) Cristales Cistina (Cistinuria)
No se observan elementos		Cristales leucina (Sind. Fanconi)
anormales		Cristales Tirosina (Tirosinosis) Cristales Xantina (Xantinuria) Cristales Ac. Orótico (Oroticoaciduria) Gránulos de la leucodistrofia metacromática.

Como se observa en el mismo, solamente el test de Nitrosoaftol resultó discretamente positivo, debido a ello, se realizó un examen de la aminoaciduria, donde se nos evidencia que la eliminación de tirosina alfa-alanina y beta-alanina son normales.

Realizado un examen de la cromatina sexual, aparecen corpúsculos de Barr en un 14 % de las células examinadas (frotis bucal). El hecho pues, de encontrarnos con una cromatina sexual positiva en un enfermo con fenotipo típicamente masculino, nos llevó a practicar un estudio citogenético en el cual se aprecia (fig. 3) que la dotación cromática sexual corresponde a la fórmula XXY. Nos encontramos pues, ante un síndrome de Klinefelter que presenta, por eso, síntomas del

síndrome de Turner. En vista de ello, se practicó un examen de gonadotrofinas y 17-cetosteroides:

GONADOTROFINAS

V. N. inferior a 0,8 U.I.

5-7 U.I./H.M.G./24 horas

(Vol. orina 24 horas: 650 ml.)

17-CETOSTEROIDES TOTALES

Hidrólisis ácida-Extracción-Reacción de Zimmermann.

2,4 mgrs/litro = 1,7 mgrs/24 horas

Teniendo en cuenta la edad del niño, es evidente que la eliminación de gonadotrofinas es superior a la que corresponde, ya que a esta edad generalmente no se detectan. Ya sabemos que en la mayoría de los casos de Klinefelter se han observado cifras de eliminación de gonadotrofinas muy superiores a las del presente caso: 150-200 U.I., pero hay que tener en cuenta que estos resultados se han obtenido en enfermos con un período puberal muy avanzado o en período post-puberal. En nuestro caso en cambio, la pubertad no se había iniciado aún.

La eliminación de 17-cetosteroides por otra parte es de 1,7 mg/24 h, cifra evidentemente inferior a la que corresponde a un niño de 10 años, que generalmente eliminan más de 3,5 mg/24 horas. Estas cifras pues, nos permiten hablar de una hipofunción androgénica con una hiperfunción hipofisaria compensadora, como suele presentarse en los síndromes de Klinefelter.

Se realizó un estudio de la función tiroidea sin que se pudieran presentar

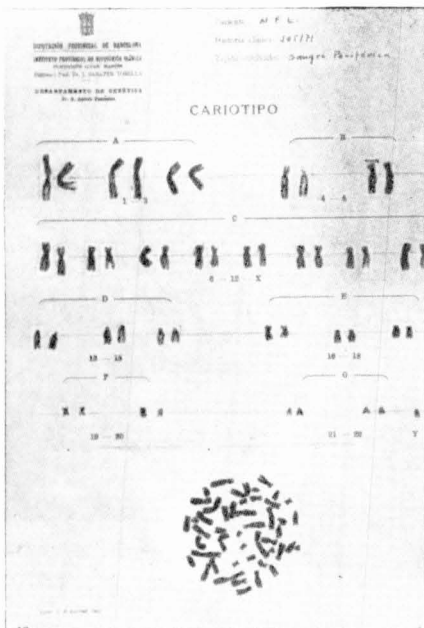


Fig. 3



Fig. 4

alteraciones, como se demuestra en los resultados siguientes:

YODEMIA

Técnica de Zak.

Modificación personal

P.B.I. 4,1 gammas/100 ml.

I.T. 4,6 gammas/100 ml.

TIROXINA

Cromatografía de columna.

4,0 gammas/100 ml.

COLESTERINA

Reacción de Liebermann.

221 mgrs/100 ml.

Realizado un estudio radiológico, nos encontramos que en el cráneo (figura 4) no se observa ninguna altera-

ción morfológica importante, la silla turca, con la apófisis clinoides, son normales, no apreciándose incremento de las impresiones digitales. La estructura ósea es también normal.

En el estudio radiológico del metacarpo no se aprecia la disminución de longitud del cuarto metacarpiano, como generalmente ocurre en el síndrome de Turner (fig. 5).

En el estudio radiológico de la rodilla se aprecia un desarrollo normal de la epífisis con buena textura de la superficie articular, así como de la línea de crecimiento, no apreciándose por lo tanto, las alteraciones que en forma de hongo presentan algunas ve-

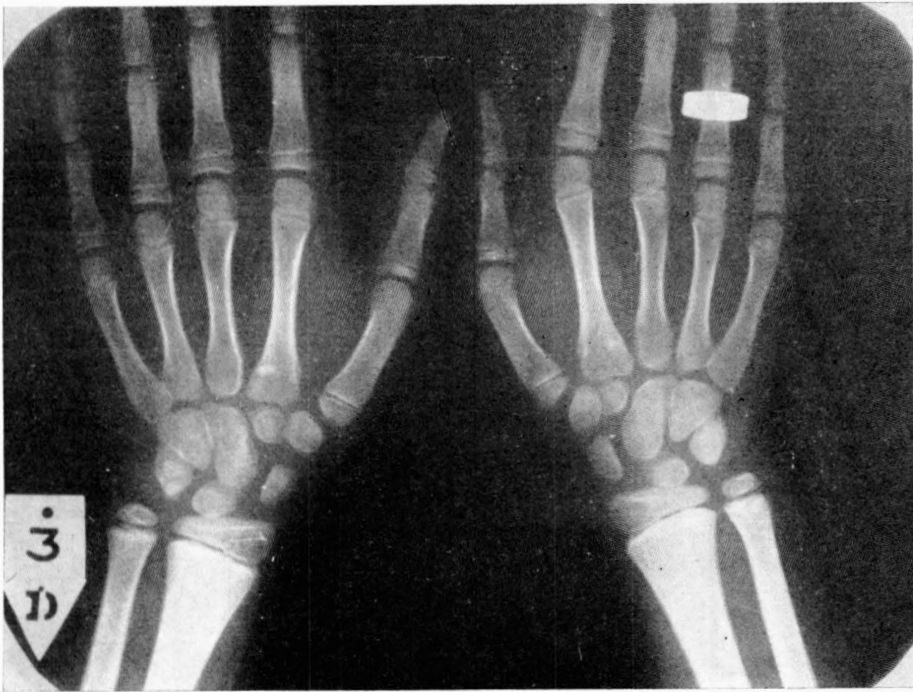


Fig. 5

ces las epífisis de los huesos largos de los enfermos afectados del síndrome de Turner (fig. 6).

un 70 %, con buena adaptabilidad a la vida familiar y con un rendimiento

El estudio óseo es pues normal en este paciente. Por otra parte, la exploración cardíaca y neurológica fue normal.

Practicado un E.E.G. (fig. 7) se aprecian las siguientes características:

Impresión: E.E.G. con características bioeléctricas dentro de los límites fisiológicos. Índice algo elevado de ritmos theta de carácter inmadurativo, sin significación patológica dada la edad del niño.

Realizado un test mental, se nos evidencia un coeficiente intelectual de



Fig. 6

escolar discretamente inferior al de su edad.

El caso que hemos descrito creemos puede catalogarse como un síndrome de Klinefelter, con síntomas turnerianos, con talla alta y con normalidad en el sistema óseo.

Creemos que este caso nos obliga a reconsiderar un concepto: ¿Los síntomas del síndrome de Turner, tales como el Pterygium colli, epicantus, hipertelorismos, paladar ojival, alteraciones de los pabellones auriculares, tórax en escudo, separación de las mamilas,

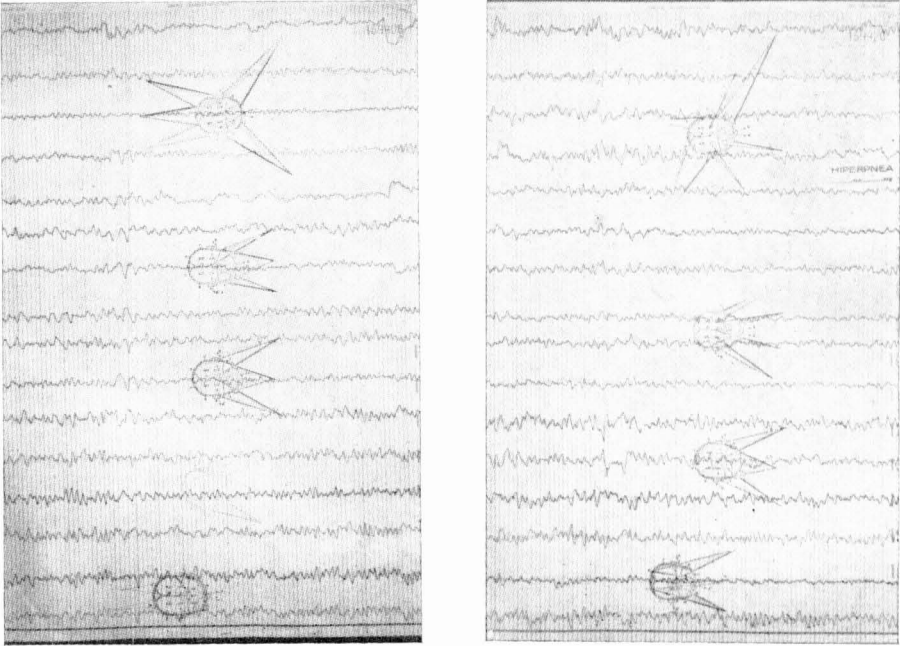


Fig. 7

inserción baja del pelo al nivel de la nuca, cubitus valgus, pueden considerarse debidos a la falta de cromatina sexual, es decir, a la dotación cromosómica XO? ¿No serán estos síntomas debidos a la disfunción de algún otro gen autosómico?

Dejando aparte la talla baja que ésta si parece que está relacionada con la disminución de la cromatina sexual, creemos que hay varios hechos clínicos que nos autorizan a hacer esta suposición. Así, en el magnífico trabajo realizado por FERGUSON-SMITH sobre el Turner femenino:

	XO	XO/XX	XO/XX/XXX XO/XXX	XO/XX ₁	XX ₁	XO/X \bar{x}	X \bar{x}	XO/X \bar{x}	Xx ₁	XS	XO/XS	XO/XY
Talla corta	100	80	50	100	100	80	40	33	0	100	100	74
Torax en escudo	80	75	60	78	100	66	0	0	0	100	50	42
Pterygium colli	54	16	25	9	18	20	0	25	0	0	14	20
Linfedema	39	12	0	5	0	0	0	0	0	0	25	0
Cuarto metacarpiano corto.	58	44	50	47	100	0	0	25	50	100	33	0
Uñas hipoplásicas	77	55	50	87	0	25	0	25	0	100	75	0
Nevos pigmentados	52	37	100	61	100	60	50	25	50	100	33	33
Enfermedad congénita del corazón	21	7	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Menstruación	8	21	17	5	9	0	20	33	0	0	0	0
<i>Streak gonads</i>	92	90	100	100	100	—	100	100	—	0	83	44
Diferenciación testicular ...	0	0	0	0	0	—	0	0	—	100	17	55
Hipertrofia fálica	3	5	12	4	0	0	20	25	0	100	29	73
Otros signos de virilización	0	3	0	0	0	0	0	0	0	100	0	45
Detecto mental grave	8	6	12	0	10	0	0	25	0	0	29	5
Edad materna (años) ^b	28	29,2	24,2	29	27,6	32,2	29	24,5	—	29	28	29,8
	$\sigma 5,8$	$\sigma 4,4$	$\sigma 5,3$	$\sigma 6,2$	$\sigma 8,5$	$\sigma 6,1$	$\sigma 5,6$	$\sigma 8,1$			$\sigma 7,3$	$\sigma 4,7$
Edad paterna (años) ^b	32,2	31,4	25,6	34,8	31,7	35,4	32,3	28,7	—	34	34,4	31,9
	$\sigma 6,7$	$\sigma 5,5$	$\sigma 2,7$	$\sigma 6,7$	$\sigma 4,8$	$\sigma 7,1$	$\sigma 3,8$	$\sigma 10,5$			$\sigma 5$	$\sigma 6,7$
Número de pacientes	117	38	8	23	12	5	5	4	2	2	7	22

Abreviado de Ferguson-Smith: J. Med. Genet., 2:144, 1965. Reproducido con permiso.

^a Véase la tabla 9-8 para el número absoluto de casos.

^b Expresada como edad promedio al nacer la paciente. La desviación patrón (σ) está también indicada.

Clave de los símbolos:

O = cromosoma sexual ausente.

X = cromosoma X normal.

Y = cromosoma Y normal.

X₁ = presunto isocromosoma del brazo largo del cromosoma X.

x₁ = presunto isocromosoma del brazo corto del cromosoma X.

\bar{x} = supresión del brazo largo del cromosoma X.

\bar{x} = supresión del brazo corto del cromosoma X.

S = cromosoma sexual pequeño y anormal.

Se aprecia por ejemplo, que en los casos de Turner femenino con dotación cromosómica XO, sólo en un 54 % de los mismos, existe un Pterygium colli, y que en los casos de síndrome de Turner femenino con dotación cromosómica tipo mosaico XO/X \bar{X} , XO/X \bar{X} , sólo se presenta el Pterygium colli en un 20-25 de los casos respectivamente.

Por otra parte, existen en la literatura varios casos del mal llamado síndrome de Turner masculino, con una dotación cromosómica normal XY y, por lo tanto, sin pérdida de la sustancia cromática sexual, en los que se han

apreciado los síndromes turnerianos anteriormente descritos.

Por último, el caso por nosotros observado con una dotación de cromatina sexual XXY superior a la normal y, en cambio, presentando el cortejo sintomático del síndrome de Turner: Pterygium colli, cubitus valgus, hipertelorismo, etc., nos induce a pensar en el sentido que, quizás, todos estos síntomas pueden ser debidos a algún gen de los cromosomas autosómicos y no a la alteración de los cromosomas sexuales, aunque quizás, exista alguna intercorrelación entre ambos.

DISCUSION

El doctor Manuel Carreras Roca habla de la importancia que los más recientes estudios genéticos tienen para fijar mejor la etiopatogenia de síndromes cual el de Klinefelter. Subraya, en fin, lo meticoloso de la historia clínica expuesta por el disertante.

El doctor Luis Ribó Rius dice:

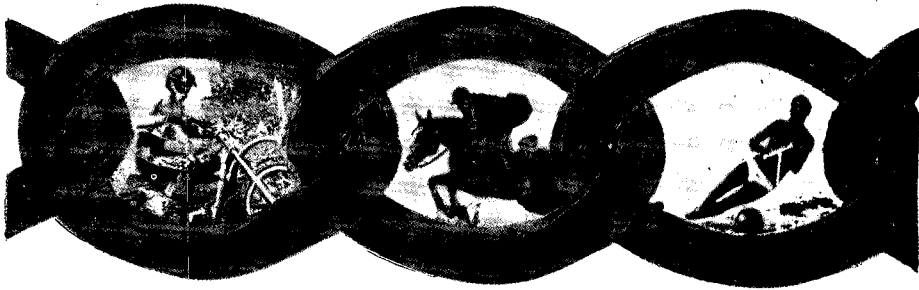
"Me place felicitar al doctor Enrique Miralbell, no por su competencia de todos conocida, sino por habernos presentado un caso tan interesante en el complicado capítulo de la patología genética. Nos ha ofrecido una lección magistral. Bajo mi punto de vista del aparato locomotor, me permito preguntarle lo siguiente: en la descripción clínica y radiografías adjuntas nos ha señalado laxitudes musculares (en el caso del cúbito-varus, sin alteraciones esqueléticas) del codo, manos, etc., etc., alteraciones epifisarias, mucopolisacáridos de la orina normales, herencia normal, etc., le pregunto: ¿no tendría este síndrome algún parentesco remoto con la "Disostosis espondilo-metaepifisaria o pseudo-Morquio descrito por mí en la sesión del 14 de enero de 1969 o con el verdadero Morquio descrito por el mismo doctor Miralbell y citado en la "Presse Medicale", núm. 54 del año 1967, en un trabajo del doctor Maroteaux?... Repito mi felicitación."

En su contestación, el autor muestra su gratitud por las intervenciones habidas, que le honran, extendiéndose en nuevas consideraciones sobre el valor de su observación clínica.

**GAMMA
GLOBULINA
HUBBER**

**aporte del tren
inmunitario completo**





Tratamiento Farmacodinámico con Vit. B₆

TRIFORTAL

estabilidad vital

COMPOSICION

1 cápsula contiene:

Vitamina B ₆	Clorhidrato de Piridoxol	350 mg.
Vitamina B ₆	5'-fosfato de Piridoxal	75 mg.
Vitamina B ₆	Clorhidrato de 5'-fosfato de Piridoxamina	75 mg.

PRESENTACION

TRIFORTAL

frasco de 20 cápsulas



Novofarma S.A.

Madrid, Apdo. 21009 - Barcelona, Apdo. 1415