

R. Cañete Estrada, M<sup>a</sup> C. de la Cámara  
Moraño, I.V. García Moyano,  
M<sup>a</sup> J. Parraga Quiles

*An Esp Pediatr 1996;45:309-312.*

### Introducción

El síndrome alcohólico fetal (SAF) fue descrito por Jones y cols. en 1973, definiendo un patrón polimalformativo que aparecía en hijos de madres con etilismo crónico, aunque ya desde el siglo pasado se asociaba la ingesta de alcohol por parte de la embarazada con malformaciones en el neonato<sup>(1)</sup>.

Su incidencia es de 1 por 500 recién nacidos vivos, constituyendo la tercera causa de retraso mental después del síndrome de Down y de los defectos del tubo neural, si se exceptúa la anoxia neonatal<sup>(2)</sup>.

El primer caso referido de trisomía X se debe a Jacobs y cols. en 1959, no habiéndose establecido un síndrome clínico específico, debido a que la mayoría de las pacientes corresponden a mujeres fenotípicamente normales. Es una cromosomopatía relativamente frecuente, cifrándose en 0,8-1 por 1.000 recién nacidos vivos<sup>(3)</sup>.

Se han descrito anomalías cromosómicas asociadas con alcoholismo materno, tales como: aneuploidías<sup>(4)</sup>, trisomía 21<sup>(5)</sup>, deleción<sup>(6)</sup>, inversión y traslocación<sup>(7)</sup> en diferentes cromosomas.

Se presenta un caso de SAF asociado a trisomía X con manifestaciones clínicas solapadas y difíciles de atribuir con seguridad a una u otra patología. Se comenta el papel del alcoholismo como factor etiológico de la alteración cromosómica.

### Caso clínico

Niña de 4 años y 9 meses de edad, enviada a este Hospital por presentar alteración en el desarrollo de los genitales externos (clitoromegalia).

Nacida de madre de 30 años con etilismo crónico, se desconoce la ingesta diaria de gramos de alcohol, embarazo no controlado y parto con cesárea por amniorraxis precoz a las 32 semanas de gestación, peso al nacimiento de 1.650 g (no constan longitud ni perímetro cefálico). Necesitó reanimación por hipoxia y presentó síndrome de abstinencia alcohólica en las primeras horas de vida que se manifestó con hipertensión generalizada e irritabilidad, persistiendo el cuadro durante cinco días. Debido a la prematuridad y al bajo peso precisó ingreso en una unidad

## Síndrome alcohólico fetal asociado a trisomía X



**Figura 1.** Facies de la paciente a la edad de 6 años y 7 meses.

de neonatología 53 días. En las hematimetrías efectuadas en el período neonatal la cifras de plaquetas oscilaron entre 280.000 y 500.000 por mm<sup>3</sup>.

Mantuvo la cabeza a los 2 1/2 meses, se sentó sin ayuda a los 9 meses e inició la deambulación a los 24 meses, manifestando actualmente un retraso psicomotor con alteración del lenguaje que precisa logopedia. No controla esfínteres.

Facies dismórfica, microcefalia, perímetro cefálico 47 cm ( $p < 3$ ), miopía en ambos ojos (12 y 16 dioptrías respectivamente) y hendiduras palpebrales de oblicuidad antimongoloide (Fig. 1). Exploración torácica, abdominal, neurológica y examen del fondo de ojo normal. TC craneal normal. Peso 15,5 kg ( $p$  10), talla 100 cm ( $p$  10).

Genitales externos con hipertrofia de clitoris, labios mayores ausentes y menores parcialmente fusionados e hipoplásicos, introito vaginal pequeño, no visualizándose el meato urinario (Fig. 2).

En la valoración psicológica mediante la escala de desarrollo de Kauffman a los 5 años y 6 meses se obtuvieron los siguientes resultados: edad de desarrollo (ED) 4 años y 2 meses, con mayor retraso en la psicomotricidad (ED 4 años y 5 meses), lenguaje expresivo (ED 3 años y 1 mes), sociabilidad y conducta (ED 4 años).

Hemograma sin alteraciones, el estudio bioquímico y hormonal mostró iones, glucosa, urea y creatinina normales, cortisol 20,11 µg/dl (N entre 5 y 25 µg/dl), ACTH 23 pg/ml (N entre 20 y 80 pg/ml), 17 β-estradiol 0,01 pg/ml (N entre 0 y 20

Unidad de Endocrinología. Dptº de Pediatría. Hospital Universitario "Reina Sofía". Facultad de Medicina. Córdoba.

Correspondencia: Dr. R Cañete Estrada. Dptº de Pediatría. Hospital Universitario. "Reina Sofía". Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004 Córdoba.

Recibido: Octubre 1995

Aceptado: Febrero 1996



**Figura 2.** Aspecto de los genitales externos de la paciente. Hipertrofia de clítoris, con ausencia de labios mayores e hipoplasia de labios menores.

pg/ml en niña prepúber), testosterona 0,001 ng/ml (N 0,004 ± 0,002 ng/ml en niña prepúber) y DHEA 0,58 µg/ml (N entre 0,50 y 2,54 µg/ml en esta edad).

17 OH-progesterona basal 1,3 ng/ml y tras un *bolus* de 0,25 mg de ACTH, los niveles ascendieron a 4,9 ng/ml a los 60' y a 5,3 ng/ml a los 120' (N hasta 6 ng/ml)

Se administró 100 UI/m<sup>2</sup> de un análogo de GnRH (Gonadorelina), midiendo LH y FSH basal, 30', 60', 90', y 120' obteniendo niveles en fase prepuberal.

En la orina se observó sedimento con leucocituria, proteinuria y nitritos + y en el urocultivo más de 100.000 colonias de *E. coli*/mm<sup>3</sup>.

El estudio citogenético mostró un número aneuploide de cromosomas en 40 metafases estudiadas, con una sola línea celular constituida por 47 cromosomas, a expensas de un cromosoma X supernumerario (47,XXX). La cromatina de Barr presentó 2 masas en las células observadas.

En el estudio ecográfico no se visualizó útero, ni ovarios, apreciándose una formación quística retrovesical en la localización teórica de cérvix y vagina. El hígado, bazo, glándulas suprarrenales y riñones fueron de características normales.

Se practicó genitografía (Fig. 3) inyectando contraste a tra-



**Figura 3.** Genitografía con inyección de contraste en una sonda introducida en el orificio perineal. Se repleciona la vagina (va) y a través de una fístula la vejiga (ve).

vés de una sonda en el único orificio perineal que existía, se replecionó la vagina en primer lugar y a continuación la vejiga a través de un trayecto fistuloso.

En la urografía los riñones mostraron morfología, tamaño y situación normales, con uréteres permeables y vejiga normal. La gammagrafía renal con 99mTc-DMSA también fue normal.

### Distribución

Según el Fetal Alcohol Study Group of the Research Society on Alcoholism<sup>(8)</sup> el diagnóstico del SAF sólo deberá realizarse si se cumplen las condiciones siguientes: a) retraso de crecimiento pre y/o postnatal, b) afectación del sistema nervioso central con signos de anomalías neurológicas, retraso del desarrollo psicomotor o disminución del cociente intelectual y c) dismorfía facial característica con al menos dos de los signos siguientes: microcefalia, microftalmía y/o fisuras palpebrales cortas, filtrum poco desarrollado, labio superior delgado e hipoplasia del maxilar. Sin embargo, muchos de los casos observados no cumplían todos los criterios de SAF y para éstos se ha introducido el término de "posibles efectos fetales por alcohol"<sup>(9)</sup>.

Otros autores clasifican a esta entidad según la valoración de 25 síntomas, obteniéndose una puntuación que establece tres grados: Grado I es la forma más leve, en el grado II la afectación sería moderada y el grado III correspondería a un SAF completo con déficit mental severo<sup>(10)</sup>. De acuerdo con esto, esta paciente correspondería a un grado II (Tabla I).

El desarrollo fetal se puede afectar por la exposición al alcohol etílico o a su metabolito acetaldehído durante cualquier momento de la gestación y, además de ocasionar un SAF, puede producir otros efectos adversos como aborto espontáneo. El etanol tiene un efecto tóxico directo o teratogénico sobre el desarrollo del embrión y el acetaldehído posee además efecto mutagénico<sup>(11)</sup>. Sin embargo, hasta el momento no se ha relacionado al alcohol como causante de cromosopatías, esto es, de sus posibles efectos sobre la gametogénesis. No obstante, algunos estudios postulan una asociación entre SAF y alteracio-

Tabla 1 Sistema de puntuación de los principales signos y síntomas del SAF

Puntos	Signos y síntomas
4	Retraso en el crecimiento intrauterino
4	Microcefalia
2/4/8	Retraso mental
4	Hiperactividad
2	Hipotonía muscular
2	Epicanto
2	Ptoisis palpebral
2	Blefarofimosis
-	Fisuras antimongoloides
3	Nariz chata y respingada
1	Surcos nasolabiales
1	Labios pequeños
2	Hipoplasia mandibular
2	Paladar muy arqueado
4	Paladar hendido
3	Pliegues palmares anómalos
2	Clinodactilia V
2	Camptodactilia
1	Hipoplasia de falanges terminales
2	Supinación limitada
2	Luxación de cadera
-	Pectus excavatum
4	Defectos cardíacos
2/4	Anomalías genitales
1	Fóvea sacra
-	Hemangiomas
2	Hernias
4	Malformaciones genitourinarias
Grado I	10-29 puntos
Grado II	30-40 puntos
Grado III	más de 40 puntos

nes cromosómicas. Así, Bingol y cols.<sup>(5)</sup> describen una incidencia mayor de trisomía 21 que la esperada al azar en hijos y nietos de mujeres alcohólicas, manifestando éstos características de ambos síndromes. Experimentalmente se ha demostrado fallo de la disyunción cromosómica en los productos de la concepción de ratones hembras intoxicadas con alcohol durante la gestación<sup>(4)</sup>, aunque no se puede afirmar una relación causa-efecto directa entre alcoholismo y cromosopatías.

En la trisomía X el exceso del material cromosómico parece ser debido a una no disyunción durante la ovogénesis o espermatogénesis, aunque habitualmente procede de la madre<sup>(2)</sup>.

En la mayoría de los casos el fenotipo de las mujeres con trisomía X es normal, no obstante, las manifestaciones más frecuentemente observadas son: microcefalia, coloboma, displasia de orejas, hendidura palpebral hacia abajo, disgenesia ovárica e hipogonadismo<sup>(13)</sup>, agenesia renal bilateral y anomalías de los derivados müllerianos<sup>(14)</sup>, pero ninguna se considera específica de esta cromosopatía. En general, los efectos adversos en el desarrollo son mucho menores que si se tratase de una trisomía

autosómica<sup>(15)</sup>. La mayoría de estas mujeres tienen un aparato reproductor completo, con menstruaciones regulares y capacidad para tener descendencia normal, y una cuarta parte de ellas manifiestan diferentes grados de disfunción y/o patología ovárica<sup>(16)</sup>. Suelen tener además dificultad en el lenguaje, retraso en el desarrollo psicomotor, aprendizaje y adaptación social. En general tienen un coeficiente intelectual bajo o en el límite de la normalidad y la discapacidad para comunicarse aumenta aún más las dificultades<sup>(17)</sup> y también puede aparecer esquizofrenia<sup>(15)</sup>.

Las alteraciones atribuidas al consumo de alcohol durante el embarazo son muy variables, incluyéndose entre otras: retraso psicomotor, deterioro intelectual, incapacidad en el lenguaje, microcefalia, miopía, trastornos auditivos, fístula vesicovaginal, hipoplasia de los labios mayores y clitoromegalia<sup>(18)</sup>. Todas estas anomalías se encuentran en nuestra paciente, a pesar de lo cual no cumple los criterios para diagnosticar un SAF completo.

En una publicación reciente<sup>(19)</sup> se describen afectaciones psicopatológicas diferentes, según el sexo, en los nacidos de madres con etilismo crónico. En los niños las alteraciones psíquicas son más frecuentes, de tipo agresivo y con conducta social violenta, mientras que en las niñas los síntomas se relacionan más con conductas negativistas e inhibitorias, presentando problemas de relación con los demás. Las manifestaciones más comunes a las dos entidades podrían ser las alteraciones neuropsíquicas.

La microcefalia y la dismorfia facial pueden manifestarse en los dos síndromes, aunque son más frecuentes en el SAF, así como las anomalías urogenitales, siendo la fístula vesicovaginal característica del SAF y el infantilismo, agenesia uterina y displasia de ovarios de la trisomía X, que pueden ser demostrables mediante ecografía, genitografía, cistografía y con frecuencia no son detectables en edades precoces. La sospecha clínica de trisomía X es difícil, debido a sus manifestaciones inespecíficas, y suele diagnosticarse de forma inesperada en el curso de un estudio de patología malformativa.

En esta paciente concurren las dos etiologías, produciéndose gran dificultad para establecer cuál de ellas es la responsable de los distintos signos y síntomas del cuadro clínico.

## Bibliografía

- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP. Patterns of malformations in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973;1:1267-1271.
- Cahuana A, Gairí J. Síndrome alcohólico fetal. Fundación Valgrande. Egraf Madrid 1985:163-176.
- Friedrich U, Nielsen J. Chromosome studies in 5049 consecutive newborn children. *Clin Genet* 1973;4:333-336.
- Kaufman MH. Ethanol-induced chromosomal abnormalities at conception. *Nature* 1983;302:258-259.
- Bingol N, Fuchs M, Iosub S, Kumar S, Stone RK, Gromisch DS. Fetal alcohol syndrome associated with trisomy 21. *Alcoholism* 1987;11:42-44.
- Bozzola M, Scotta MS, Lorini R, Zuffardi O, De Giagomo C, Severi F. Délétion Yq dans le syndrome d'alcoolisme foetal. *Ann Pédiat* 1982;29:367-369.

- 7 Ballesta F, Cruz M. Síndrome alcohólico fetal y alteraciones cromosómicas. *Arch Pediat* 1978;**29**:435-443.
- 8 Rosett HL. A clinical perspective of the fetal alcohol syndrome. *Alcoholism Clin Exp Res* 1980;**4**:119-122.
- 9 Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978;**298**:1063-1067.
- 10 Majewsky F. Sintomatología clínica de la embriofetopatía alcohólica fetal. Fundación Valgrande. Egraf Madrid 1985:15-43.
- 11 Véghel PV, Ostztovics M. The alcohol syndromes: The intrarecombinogenic effect of acetaldehyde. *Experiencia* 1978;**34**:195-196.
- 12 May KM, Jacobs PA, Lee M, Ratcliffe S, Robinson A, Nielsen J, Hassold TJ. The parental origin of the extra X chromosome in 47,XXX females. *Am J Hum Genet* 1990;**46**:754-761.
- 13 Hood OJ, Haartwell EA, Shattuck KE, Rosenberg HS. Multiple congenital anomalies associated with a 47,XXX chromosome. *Am J Med Genet* 1990;**36**:73-75.
- 14 Hogge WA, Vick DJ, Schnatterly PA, Macmillan RH. Bilateral renal agenesis and Müllerian anomalies in a 47,XXX fetus. *Am J Med Genet* 1989;**33**:242-243.
- 15 Barr ML, Sergovich FR, Carr DH, Shaver EL. The Triplo-X Female. *Can Med Assoc J* 1969;**101**:247-258.
- 16 Linden MG, Bender BG, Harmon RJ, Harmon RJ, Mrazek DA, Robinson A. 47,XXX: What is the Prognosis?. *Pediatrics*, 1988;**82**:619-630.
- 17 Haka-Ikse K, Steward DA, Cripps MH. Early development of children with sex chromosome aberrations. *Pediatrics* 1978;**62**:761-766.
- 18 Pietrantonio H, Knuppel RA. Consumo de alcohol durante el embarazo. *Perinatol Clin North Amer* (ed esp.) 1991;**1**:97-115.
- 19 Nodberg L, Rydelins PA, Zetterstrom R. Children of alcoholic parents health, growth, mental development and psychopathology until school age. Results from a prospective longitudinal study of children from the general population. *Acta Paediatr* 1993;**82** (Suppl 387):1-24.