

Aspectos clínicos de tres pacientes con el síndrome 48,XXYY

D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño¹, M. Melón Schmidt², M.E. Pleguezuelos López³, B. Calleja Pérez
Sección de Neuropediatría. Hospital Quirón. Madrid. ¹Sección de Neuropediatría. Hospital «Infanta Leonor». Vallecas (Madrid). ²Sección de Neuropsicología. Hospital Quirón. Madrid. ³Sección de Neuropsicología. Equipo de Atención Temprana de Móstoles (Madrid)

Resumen

Objetivos: El síndrome de Klinefelter (SK) se presenta en varones como consecuencia de la presencia de al menos un cromosoma X extra (47,XXY). El síndrome 48,XXYY presenta un fenotipo similar. Se ha mantenido que los niños con síndrome 48,XXYY tienen una afectación intelectual más grave y una mayor prevalencia de síntomas psiquiátricos, sobre todo en lo referente a la conducta, y habitualmente son «más agresivos».

Casos clínicos: Exponemos tres pacientes pediátricos con cariotipo 48,XXYY en los que encontramos fenotipos conductuales muy distintos pero con algunos rasgos neuropsicológicos similares. En los pacientes descritos se observa un fenotipo similar al del SK, caracterizado por dificultades en el aprendizaje basadas en el lenguaje (dislexia/disfasia), así como una disfunción frontal-ejecutiva (déficit de atención) y alteraciones en la destreza motora (dispraxia del desarrollo). Sólo uno de los pacientes mostró una sintomatología agresiva incontrolable, debido a la nula colaboración por parte de la familia. En cambio, otro de los niños, cuya colaboración paterna fue total, mostró una conducta normal.

Conclusiones: El síndrome 48,XXYY se expresa a través de problemas muy frecuentes en nuestra práctica clínica cotidiana. El fenotipo es muy variable entre los distintos pacientes y, a nuestro juicio, muy determinado por las variables externas que lo envuelven (dinámica familiar, diagnóstico y tratamiento precoz de los trastornos asociados).

Palabras clave

Aneuploidía, dispraxia, hipogonadismo, neuropsicología, síndrome 48,XXYY, síndrome de Klinefelter

Abstract

Title: Clinical aspects in three patients with the 48, XXYY syndrome

Objectives: Klinefelter's syndrome (KS) occurs in males as a consequence of the presence of at least an extra X chromosome (47, XXY). A similar phenotype appears in 48, XXYY syndrome. It has been shown that children with 48, XXYY syndrome have a greater intellectual impairment and a higher prevalence of psychiatric symptoms, especially those concerning behavior, with a propensity for aggression.

Clinical cases: We present three pediatric patients with a 48, XXYY karyotype in which we find very different behavioral phenotypes but with some similar neuropsychological features. The described patients present a phenotype that is similar to that of KS, which is characterized by language learning disabilities (dyslexia/dysphasia), as well as frontal executive impairment (attention deficit) and motor skills disorder (developmental dyspraxia). Only one of the patients presented uncontrollably aggressive symptoms due to a lack of cooperation by part of his family. However, another patient with complete paternal cooperation, showed normal behavior.

Conclusions: Many of the problems presented in 48, XXYY syndrome routinely come up in our daily practice. The phenotype varies among patients and, from our point of view, is easily influenced by external conditions surrounding the patients (family dynamics, diagnosis and early treatment of the associated disorders).

Keywords

Aneuploidy, dyspraxia, hypogonadism, neuropsychology 48, XXYY syndrome, Klinefelter syndrome

Introducción

El síndrome 48,XXYY puede considerarse una variante del síndrome de Klinefelter 47,XXY (SK)¹⁻³ o como una entidad clínica y genética distinta^{4,5}, aunque se suelen encontrar alteraciones hormonales típicas de SK y un fenotipo físico similar, donde predomina una talla mayor.

La incidencia oscila entre 1/50.000⁴ y 1/17.000⁶ recién nacidos. Este último dato, más fiable, se obtuvo mediante cribado neonatal no selectivo. Las publicaciones de casos con este síndrome han sido muy escasas, y más aún las que se han referido a él desde el punto de vista neuropediátrico². Se ha mantenido que los niños con síndrome 48,XXYY tienen una prevalencia menor y una gravedad mayor de afectación intelectual y psi-

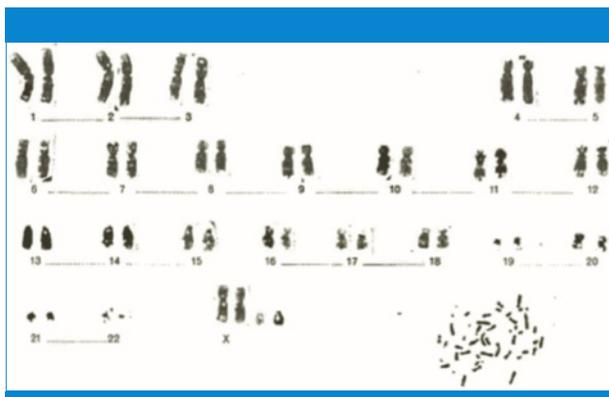


Figura 1. Cariotipo de un paciente con síndrome 48,XXYY

quiátrica que los pacientes con SK, sobre todo en la conducta, y son habitualmente «más agresivos»⁵⁻⁹. Sin embargo, la diferencia expuesta en la incidencia de la enfermedad refleja un probable infradiagnóstico de esta patología, al igual que sucede con el SK⁹.

Exponemos tres casos de pacientes de diferentes edades, en los que encontramos fenotipos conductuales muy distintos pero con algunos rasgos neuropsicológicos muy similares.

Casos clínicos

Caso 1

Varón que, a los 3 años de edad, es remitido a nuestra consulta por su pediatra por presentar una hipotonía leve generalizada desde la época de la lactancia. Comenzó a dar los primeros pasos con 18 meses. Presentaba pies planos, tendencia a respirar con la boca abierta y cierta torpeza motora en los miembros inferiores, así como un retraso del lenguaje expresivo, motivo por el cual se instauró logopedia. A pesar de que era capaz de construir alguna frase sencilla, mostraba abundantes dislalias. El desarrollo ponderoestatural era adecuado (percentil 10 sostenido).

Los antecedentes familiares y personales no revisten interés. La edad gestacional al nacimiento era de 38 semanas, con un peso de 2.720 g. En la exploración el paciente mide 97 cm (p 75), pesa 14 kg (p 25) y tiene un perímetro craneal de 49 cm (p 10); mantiene la boca abierta de forma continua; presenta una hipotonía leve generalizada, reflejos de estiramiento sin alteraciones, pies planos-valgos con maniobra de Gowers sin alteraciones y sin pseudohipertrofia de pantorrillas u otros grupos musculares; sensibilidad aparentemente normal; sinostosis radiocubital proximal derecha. El resto de la exploración fue normal.

Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica elemental sin alteraciones, así como el perfil tiroideo, creatinfosfocinasa, aldolasa, ácido láctico y pirúvico. El electroencefalograma (EEG) era normal. Hormona foliculoestimulante (FSH) 0,73 U/L, hormona luteinizante (LH) <0,10 U/L, testosterona

<50 ng/dL. Presentaba una edad ósea acorde con la edad cronológica. El cariotipo era 48,XXYY (figura 1).

Se aplicó la escala de desarrollo McCarthy, cuyo resultado fue un índice general cognitivo de 92 compensado. Recibió apoyo psicomotor precoz, y la actitud de los padres fue positiva y cooperativa. Fue mejorando en todos los aspectos, siguiendo el ritmo de la clase y con buena relación con sus pares. Presenta dispraxia global y mala pronunciación (dislalias). A pesar de ello, aprendió a montar bicicleta y las praxias fueron mejorando notablemente, manteniendo actividades deportivas. Presenta un gran interés social, así como un buen rendimiento escolar a los 6 años, con leves dificultades en aritmética. Dibuja bien y la actitud en el aula es buena. Según ha pasado el tiempo, se ha constatado la persistencia de la dispraxia de la motricidad fina y bucolinguofacial, con una lectoescritura adecuada a su edad y una ausencia de alteraciones de la conducta. Actualmente tiene 7 años. El test de WISC-IV revela un coeficiente intelectual (CI) total de 90, con dificultades en las áreas de razonamiento perceptivo, comprensión verbal y, especialmente, en la velocidad de procesamiento. En el CSAT (prueba de atención visual sostenida) tuvo unos resultados medios, aunque con conductas de distracción y alta fatigabilidad.

Caso 2

Varón de 10 años de edad, sin antecedentes personales y familiares de interés. El motivo de consulta fue un retraso en la adquisición del lenguaje. Con 3 años emitía nada más que 7 palabras y no era capaz de asociarlas. Sin embargo, la comprensión parecía estar conservada. También presentó un retraso muy leve en la adquisición de la marcha (17 meses) y torpeza motora simétrica (caídas frecuentes, dificultades para subir y bajar escaleras, etc.). El peso, la talla y el perímetro craneal se situaban en el percentil 50, 25 y 25, respectivamente. El EEG, la resonancia magnética cerebral y los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico eran normales. Se determinó el cariotipo, que resultó ser 48,XXYY.

Con 4 años, en el test breve de inteligencia de Kaufman (K-BIT) a través de dos pruebas, una de carácter verbal (vocabulario, 96 puntos) y otra de tipo no verbal (matrices, 67 puntos), se obtuvo un CI total de 76. La conducta del paciente comenzó a empeorar, mostrando una mala integración (agresividad) con sus pares, hiperactividad e impulsividad con nula tolerancia a la frustración. La escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI) demostró un CI total de 71 (verbal 65 y manipulativo 86). Esta discrepancia era atribuible a sus evidentes problemas en el área del lenguaje.

Un año después, con 5 años, se podía constatar una notoria dispraxia en la motricidad fina, y los padres referían una gran falta de atención tanto en el medio escolar como en el domiciliario. Cuando cumplió 6 años comenzó tratamiento con metilfenidato, con una excelente respuesta. Se realizó de nuevo el K-BIT, obteniendo en vocabulario 92 puntos, en matrices 91 y un CI total de 88. El test de lectura (TALE) puso de manifiesto

fallos ortográficos y una lectura comprensiva aceptable. Hasta ahora se ha mantenido estable con el tratamiento y con una conducta y unos resultados escolares aceptables. La actitud de los padres ha sido siempre de cooperación.

Caso 3

Varón de 14 años de edad cuando fue valorado en nuestro servicio. Entre sus antecedentes personales destacaba un trastorno de conducta muy importante, tanto en el medio escolar como en el familiar, agresividad, especialmente con los compañeros, pequeños hurtos, etc. El parto y el embarazo, así como el periodo neonatal, cursaron sin alteraciones significativas. Existía una importante alteración de la dinámica familiar. A los 7 meses tuvo un episodio convulsivo aparentemente secundario a un fenómeno metabólico transitorio (hipocalcemia). Todos los EEG realizados fueron rigurosamente normales. Se demostró un cierto retraso en la adquisición de hitos madurativos, principalmente en el lenguaje expresivo, y una menor repercusión en el lenguaje comprensivo, con emisión de primeras palabras a los 2 años y medio y de frases completas a los 5 años.

Con 14 años su peso era de 54 kg (p50), la talla de 177 cm (p97) y el perímetro craneal de 53 cm (p10). Presentaba una constitución longilínea, con aracnodactilia y miembros inferiores largos (segmento superior de 78 cm e inferior de 99 cm), *genu valgo*, obesidad troncular ginecoide, ginecomastia, hipotrofia de pene y de testes, escaso desarrollo escrotal y de vello pubiano, y limitación a la extensión completa de ambos codos. Desde el punto de vista endocrinológico, presentaba unas bajas concentraciones de testosterona sérica y unos niveles altos de gonadotropinas (FSH y LH). Nunca se empleó tratamiento hormonal. El cariotipo resultó ser idéntico al de los otros dos casos.

Los test neuropsicológicos mostraron los siguientes resultados: en el WISC-R se obtuvo un CI total de 62 (no interpretable, debido a la gran discrepancia entre el CI verbal [55] y el manipulativo [80]); en el test de Illinois de aptitudes psicolingüísticas (ITPA) el resultado fue muy bajo (8 años de edad psicolingüística). Los procesos de expresión verbal y de integración gramatical estaban gravemente alterados, y la lectura era muy deficiente. Presentaba dificultades en la expresión verbal, con alteraciones sintácticas, confusiones semánticas y ligeros trastornos en la articulación. Continuó presentando posteriormente conductas antisociales, agresividad e impulsividad (incluso conductas «psicopáticas»). Desde el principio no mostró adhesión a ningún tipo de tratamiento (ni siquiera en el uso de gafas para su miopía), y la actitud de los padres era de escasa colaboración.

Discusión

Varias publicaciones^{1,7} han demostrado que existe un fenotipo neurocomportamental relativamente constante en el SK, caracterizado por dificultades en el aprendizaje basadas en el

lenguaje (dislexia/disfasia), así como una disfunción frontal-ejecutiva (incluido el déficit de atención), que parece estar implicado en los problemas de aprendizaje y en las dificultades para la resolución deliberada de problemas en algunos de estos pacientes. Los pacientes con SK también muestran alteraciones en los hitos motores. Típicamente son torpes, y presentan una menor destreza motora fina e incoordinación motora gruesa. Probablemente estos déficit son independientes del retraso en el desarrollo de otras aptitudes¹. Pese a estas aseveraciones, hay multitud de niños con SK completamente normales, lo que nos da idea del amplio espectro de fenotipos distintos posible en esta cromosomopatía⁹.

Respecto a los tres casos descritos en este artículo, han podido constatarse las alteraciones propias del SK. La disfunción ejecutiva frontal que aparece en los tres casos fue tratada adecuadamente con metilfenidato en el segundo caso, con una evolución favorable, aunque no así, dadas las circunstancias sociofamiliares, en el último caso. Los problemas relacionados con el lenguaje, de una manera más o menos grave, también se han observado en los tres casos; sin embargo, la rehabilitación precoz de este trastorno se relacionó con una mayor mejoría, e incluso una normalidad lectora posterior, en el caso de mejor evolución. En los tres casos también pudo constatarse un moderado grado de dispraxia del desarrollo. La combinación de alteraciones del lenguaje y lectoescritura, la disfunción frontal/ejecutiva y la dispraxia constituyen comorbilidades muy frecuentes en los pacientes sin ninguna aneuploidía. Por tanto, podemos concluir que el SK refleja problemas muy frecuentes en nuestra práctica clínica cotidiana. Los pacientes 48,XXYY reflejan un fenotipo similar.

Visoosak et al. publicaron recientemente un estudio comparativo con la serie más larga de pacientes 48,XXYY, frente a otras aneuploidías sexuales; sin embargo, no muestran los datos de forma individual. Las conclusiones de estos autores son similares a las nuestras, como se expondrá a continuación³.

Se han publicado diversos casos con problemas neuropsicológicos en pacientes 48,XXYY (tabla 1): inteligencia normal, límite (CI de 70-80) o retraso mental franco (raramente el CI es menor de 60)^{3,8,10}, trastornos del aprendizaje, retraso y alteración del lenguaje y, posteriormente, de la lectura y discalculia¹⁰⁻¹². También se han documentado problemas neuropsiquiátricos: problemas de relación social (actitudes tímidas, evitativas)³, ideación suicida, comportamiento agresivo, trastorno bipolar y otros. No se ha demostrado que exista una mayor preferencia homosexual (tampoco en pacientes con SK). La labilidad emocional es frecuente, especialmente en individuos con inteligencia normal o límite^{3,8}. Los cuatro pacientes descritos por Cammarata et al. mostraban una afectación psiquiátrica muy relevante, que incluía heteroagresividad y autoagresividad (mordedura de manos, onicofagia) y retraso mental⁷. Las características neuropsiquiátricas, especialmente en edades más avanzadas, incluyen la presencia de trastornos de la personalidad, depresión reactiva, esquizofrenia, desviación sexual, comportamiento criminal, alcoholismo y piromanía. No obstan-

TABLA 1

Casos seleccionados de pacientes 48,XXYY

Características	Díaz-Atienza et al. ¹³	Demirhan ¹¹	Cammarata et al. ⁷	Zelante et al. ¹⁰	Lolak et al. ⁸	Vall Combelles et al. ¹⁴	Heuser et al. ¹²	
Número de casos y edad al diagnóstico	1, 13 años	1, 22 meses	4, de 4 a 23 años	9 años	35 años	24 años	15 años	6 años
1. Retraso del lenguaje-dislexia	Desde la lactancia	Sí	No indicado	Importante	No	No indicado	Profundo	Importante
2. Desarrollo motor	No (tampoco retraso de la marcha)	Sí, retraso en la sedestación y la marcha	No indicado	Sin retraso de la marcha	Sin retraso de la marcha	No indicado	Retraso de la marcha (3 años)	
3. Rasgos de inatención y/o hiperactividad	Presentes	Pequeño para el diagnóstico	No indicado	No indicado. Probable	No indicado. Probable	No indicado. Probable		
Trastorno psiquiátrico	Sí, existió un empeoramiento importante en la adolescencia	Sí, comportamiento autista (22 m)	Todos: agresividad. Un caso con autolesiones importantes	No	Sí. Alteración de la personalidad		Sí. Pica	Sí. Hipersomnia
Depresión	Adolescencia	Pequeño para el diagnóstico		No		Sí. Intento de suicidio		
Enuresis	Empeoró con el trastorno psiquiátrico	Pequeño para el diagnóstico		No				
Agresividad	Adolescencia	No	Todos	No	Sí	Sí		Sí, agresiones sexuales. Antisocial
Coefficiente intelectual	84 (V79, M93)	Presumiblemente bajo	Bajo en todos los casos (retraso mental)	75		75. Terminó el instituto	No viene reflejado. Sensación de afectación cognitiva	90
Tratamiento	Farmacológico y psicológico. Éxito con risperidona	Psicopedagógico	No indicado			Oxcarbazepina		
Sobrecrecimiento	No. Peso al nacimiento de 3.910 g	No	Uno de los cuatro solamente	Sí	Talla p90	Sí	No. Hipocrecimiento	Sí
Otros	Buena dinámica familiar				Convulsiones		Origen pakistaní	

te, los casos expuestos y otros publicados recientemente³ revelan una condición cognitiva más acorde con la normalidad, lo que probablemente pone de manifiesto un infradiagnóstico de esta patología, tal como ocurre con la mayoría de varones con cariotipo 47,XXY⁹. Del mismo modo, los perfiles clínicos no diferencian claramente el síndrome 48,XXYY del SK, como muestran otros casos publicados³⁻⁵ y los mostrados en nuestra serie.

Algunos pacientes 48,XXYY no presentan ningún trastorno del comportamiento o psiquiátrico^{3,7}. Sólo el último de nuestros tres casos tuvo una sintomatología psiquiátrica de difícil control, pero su rehabilitación, desde nuestro punto de vista, estuvo muy determinada por la dinámica familiar.

Existen dos casos clínicos españoles publicados e indexados en MEDLINE en los últimos 10 años. Díaz Atienza y Blázquez Rodríguez, en 1999, describieron un estudio longitudinal de un caso español de síndrome 48,XXYY, cuyo fenotipo neuropsicológico se adecuaba mucho a los descritos con anterioridad: retraso simple del lenguaje, inteligencia normal-baja (WISC-R CIT 84: verbal 79 y manipulativo 83), trastorno por inatención, impulsividad y heteroagresividad con una buena respuesta a la risperidona¹³. El otro caso, un niño de origen pakistaní, descrito por Vall Combelles en 2000, presentaba una grave afectación cognitiva, probablemente secundaria a una grave hipoestimulación y privación socioafectiva (caries en la mayoría e las piezas definitivas, escasos panículo adiposo y masa muscular, anemia ferropénica, etc.)¹⁴.

Los problemas psiquiátricos, bastante frecuentes en los pacientes 48,XXYY, manifestados muchas veces como reacciones psicóticas, parecen estar relacionados, según algunos autores^{10,15}, con la doble aneuploidía cromosómica sexual, mientras que el CI límite o por debajo de lo normal se justifica por la polisomía X y la inactivación sesgada del cromosoma X¹⁶. Aunque coincidimos plenamente en esta segunda apreciación, pues varios estudios la han puesto de manifiesto⁹, la primera afirmación es más dudosa, dado que la relación entre la aneuploidía YY y el comportamiento agresivo ha sido excluida en estudios epidemiológicos realizados con grandes muestras¹⁷. Es probable que muchas de las conductas disruptivas sean secundarias a los trastornos primarios (dislexia, disfunción ejecutiva, etc.), mal o escasamente tratados, que el cromosoma Y extra contribuya más a pequeños déficit intelectuales que a verdaderos problemas en el comportamiento, y que estos déficit, a su vez, contribuyan a conformar el fenotipo 48,XXYY.

Es importante destacar que se repitieron ciertos rasgos de forma constante en los tres casos comentados, y en la mayor parte de los descritos en la bibliografía, tanto en relación con el SK como en los casos de 48,XXYY. Uno de ellos es la dispraxia del desarrollo, especialmente de la motricidad fina en los casos más leves, así como las alteraciones en el lenguaje, muy variables en cuanto a su gravedad.

Respecto al fenotipo conductual, queremos expresar que en nuestra experiencia y en la de otros autores³ la calidad de la rehabilitación ha sido crucial en cuanto al resultado final, oscilando entre la práctica normalidad académica y conductual, con o sin tratamiento médico (es relevante el éxito alcanzado en el caso 2 al instaurar metilfenidato), hasta un trastorno grave del comportamiento que, en buena medida, fue «intratable», dada la situación familiar y la nula colaboración de los padres y el paciente (lo que tal vez explique el retraso en la evaluación neuropediátrica del niño). De esta forma, constatamos la enorme variabilidad fenotípica del síndrome 48,XXYY y la influencia de las variables externas que lo envuelven, es decir, la dinámica familiar y, sobre todo, como en todos los niños, una buena orientación y tratamiento de los pacientes afectados, por lo que es importante realizar un diagnóstico precoz para evitar problemas secundarios en el comportamiento^{3,9}.

Por tanto, el patrón de anomalías neuropsicológicas del síndrome 48,XXYY parece observarse parcialmente en el SK (trastorno de la coordinación, disfunción frontal-ejecutiva y trastorno del lenguaje y de la lectoescritura). La falta de especificidad de este patrón nos obliga a estar alerta ante la aparición de síntomas, con el fin de que podamos realizar un examen completo y un tratamiento médico y psicopedagógico dirigido a los problemas que elimine, o al menos disminuya en la medida de

lo posible, los trastornos de la conducta que parecen observarse en estos sujetos. ■

Bibliografía

1. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000; 6: 107-116.
2. Muldal S, Ockey CH. The "double male": a new chromosome constitution in Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 1960; 2: 492-493.
3. Visoosak J, Rosner B, Dykens E, Tartaglia N, Graham JM Jr. Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies: 48,XXYY, 48,XXXY, and 49,XXXXY. *Am J Med Genet.* 2007; 143 Supl A: 1198-203.
4. Sorensen K, Nielsen J, Jacobsen P, Rolle T. The 48,XXYY syndrome. *Ment Defic Res.* 1978; 22: 197-205.
5. Parker CE, Mavalwala J, Melnyk J, Fish CH. The 48,XXYY syndrome. *Am J Med.* 1970; 48: 777-781.
6. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. En: Evans JA, Hamerton JL, eds. *Children and young adults with sex chromosome aneuploidy.* Nueva York: Wiley-Liss, for the March of Dimes Birth Defects Foundation. *Birth defects: original article series,* 1991; 26: 209-223.
7. Cammarata M, Di Simone P, Graziano L, Giuffrè M, Corsello G, Garofalo G. Rare sex chromosome aneuploidies in humans: report of six patients with 48,XXYY, 49,XXXXY, and 48,XXXX karyotypes. *Am J Med Genet.* 1999; 85: 86-87.
8. Lolak S, Dannemiller E, Andres F. 48,XXYY syndrome, mood disorder, and aggression. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 1.384.
9. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999; 80: 192-195.
10. Zelante L, Piemontese MR, Francioli G, Clavano S. Two 48,XXYY patients: clinical, cytogenetic and molecular aspects. *Ann Genet.* 2003; 46: 479-481.
11. Demirhan O. Clinical findings and phenotype in a toddler with 48,XXYY syndrome. *Am J Med Genet.* 2003; 119: 393-394.
12. Heuser I, Hartmann A, Oertel H. Androgen replacement in a 48,XXYY-male patient. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56: 194-195.
13. Díaz-Atienza J, Blázquez Rodríguez MP. Fenotipo conductual y neuropsicológico del síndrome XXYY: estudio longitudinal de un caso. *Rev Neurol.* 1999; 29: 926-929.
14. Vall Combelles O, Solé F, Bonet Alcaina M, Lloveras E, García Algar O. Un caso de síndrome de Klinefelter 48,XXYY. *An Esp Pediatr.* 2000; 52: 483-484.
15. Borghraef M, Fryns JP, Van de Berghe H. The 48,XXYY syndrome. Follow-up data on clinical characteristics and pathological findings in 5 patients. *Genet Couns.* 1991; 2: 103-108.
16. Iitsuka Y, Bock A, Nguyen DD, Samango-Sprouse CA, Dimpson JL, Bischoff FZ. Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47,XXY and 48,XXYY Klinefelter patients. *Am J Med Genet.* 2001; 98: 25-31.
17. Robinson A, Bender BG, Linden MG, Salbenblatt JA. Sex chromosome aneuploidy: the Denver prospective study. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990; 26: 59-115.