

Istituto di Patologia Speciale Medica, Università di Ferrara (Italia)
(Direttore: Prof. A. Baserga)

Istituto Provinciale per l'Infanzia di Ferrara (Italia)
(Direttore: Prof. M. Ortolani)

Istituto di Anatomia e Istologia Patologica, Università di Ferrara (Italia)
(Direttore: Prof. G. Lanza)

Malformazioni congenite multiple associate ad una doppia Anomalia cromosomica: Triplo-X e Trisomia 17-18

N. Ricci, G. L. Castoldi, L. Borgatti, R. Alberti

Lo studio delle anomalie cromosomiche è un nuovo capitolo della patologia umana: esso è nato da pochi anni, ma ha già portato inattesi contributi nel campo della genetica, della ematologia, della pediatria, della ginecologia (si vedano le recenti rassegne italiane di Baserga e Coll. 1963, e di Serra 1962, 1963); lo studio del corredo cromosomico è ora divenuto un complemento indispensabile nella caratterizzazione di tutte le malformazioni congenite e degli stati di anormale sviluppo sessuale.

Sono oggi note numerose sindromi anatomo-clinico-cromosomiche, definite dalla associazione di un particolare quadro malformativo con la presenza di anomalie del corredo cromosomico: ricordiamo, fra le forme interessanti i cromosomi sessuali X ed Y, le sindromi di Turner (XO), di Klinefelter (XXY), e, fra quelle interessanti gli autosomi, le sindromi da trisomia 21 (sindrome di Down, o idiozia mongoloide), e da trisomia 13-15, ed infine la sindrome da trisomia 17-18, sulla quale ci soffermeremo più oltre. La casistica di questi vari quadri di patologia cromosomica è ormai numerosa, ma sono rarissime le descrizioni di casi affetti da anomalie cromosomiche doppie, cioè interessanti due distinte coppie cromosomiche. In queste eventualità è per lo più coinvolta la coppia 21: Ford e Coll. 1959, Harnden e Coll. 1960, Lanman e Coll. 1960 hanno descritto la contemporanea presenza di trisomia 21 e di tre cromosomi sessuali XXY, mentre Day e Coll. 1963 e Yunis e Coll. 1964 hanno descritto la associazione trisomia 21+XXX; in un caso di Gagnon e Coll. 1961 vi era una doppia trisomia 21+18.

Esiste infine, per quanto è a nostra conoscenza, una sola descrizione in letteratura riguardante la associazione fra trisomia 17-18 e triplo X (Uchida e Coll. 1961, 1962), e riteniamo interessante riportare un altro esempio di tale doppia anomalia. Una breve descrizione di questo caso è stata pubblicata precedentemente da due di noi (Ricci e Borgatti, 1963).

Descrizione del caso

Dati anamnestici

R. Paola, nata il 21 luglio 1963, secondogenita. Il padre, di 26 anni, e la madre, di 31, non hanno sofferto malattie di rilievo e sono fisicamente e psichicamente normali. Lavorano entrambi alla fabbricazione di bambole. La madre aveva avuto precedentemente una sola gravidanza, decorsa normalmente: la sorella della paziente, nata da questa gravidanza, è apparentemente normale e gode buona salute. Nelle famiglie dei genitori non risulta vi siano stati casi di malformazioni congenite. Durante la gravidanza la madre ha avuto lievi disturbi gestosici, con iperemesi, ma non ha seguito alcuna terapia antiemetica o tranquillante. Non sono mai stati eseguiti esami radiologici. I primi movimenti del feto sono stati percepiti al V mese ma sono sempre stati deboli. Il parto, a termine regolare, è stato normale.

La bambina pesava alla nascita 1900 grammi, ed a quanto risulta era cianotica e piangeva molto debolmente. Venne ricoverata nell'Istituto Provinciale per l'Infanzia di Ferrara a causa del ripetersi di crisi asfittiche e della difficoltà alla nutrizione.

Dati obiettivi

All'ingresso nell'Istituto, due giorni dopo la nascita, la bambina appare in condizioni molto gravi: diffusa ed intensa cianosi, estremità fredde, assenza del pianto.

Peso 1785 grammi, lunghezza 41 cm., circonferenza toracica 27 cm., circonferenza cranica 30 cm. Il capo presenta prominenza dell'occipite; fontanella bregmatica aperta per cm. 3×4, normotesa. Rime palpebrali piccole, lievemente inclinate verso l'alto e l'esterno. Bocca piccola, palato completamente aperto. Mandibola ipoplastica, con mento sfuggente. Le orecchie hanno impianto piuttosto basso ed i padiglioni auricolari sono attaccati al capo più estesamente che di norma; il padiglione destro ha l'elice appiattito e distorto. Le mani hanno le dita in flessione forzata, e le dita esterne II e V coprono le dita interne III e IV. A destra vi è una piega palmare trasversa completa (linea scimmiesca). Le creste cutanee dei polpastrelli sono appena accennate, e non è stato possibile ottenere impronte soddisfacenti. Il torace è simmetrico, con sterno breve. L'addome è globoso, con lieve diastasi dei muscoli retti; non si notano ernie. Nella regione sacro coccigea vi è una zona di ipertricosi, senza segni di difetti ossei.

I genitali esterni sono femminili. L'ايا cardiaca è aumentata in toto e si ascolta un soffio sistolico, con particolare accentuazione in III spazio intercostale sinistro. L'arto inferiore destro presenta una deformazione a tipo di piede talo-varo. Gli esami radiologici confermano la presenza di cardiomegalia, con aspetto corrispondente ad una ipertrofia mista dei due ventricoli. I segmenti scheletrici, a parte la sopraccitata deformazione, non mostrano anomalie rilevanti ed in particolare i nuclei di ossificazione corrispondono alla età della paziente.

Analisi cromosomica

L'analisi cromosomica è stata eseguita su tre culture a breve termine di sangue periferico: le prime due culture sono state ottenute in vita, mentre l'ultima è stata allestita utilizzando sangue prelevato dalle cavità cardiache tre ore dopo la morte.

Il sangue è stato prelevato su eparina, con e senza aggiunte di fitoemoaggluti-



Fig. 1. La bambina a 25 giorni di età: caratteristico atteggiamento in flessione delle dita delle mani, padiglione auricolare malformato, piede torto

nina M (Difco), ed è stato centrifugato per alcuni minuti a bassa velocità: uno o due ml di plasma ricco di globuli bianchi sono stati immessi in flaconi contenenti 10 cc. di terreno sintetico 199, cui era stata aggiunta una goccia di fitoemoagglutinina P (Difco) e di penicillina. Dopo 48 o 60 ore di incubazione a 37°C, alle culture è stata aggiunta colchicina per circa un'ora, quindi sono stati allestiti i preparati cromosomici seguendo l'usuale tecnica: ipotonia, fissazione in alcool-acetico, essiccamento alla fiamma dei vetrini, colorazione con Giemsa.

Nella tabella 1 sono riassunti i risultati del conteggio dei cromosomi, eseguito su ingrandimenti fotografici di 39 metafasi ben distese. Il numero modale è di 48

Tab. 1. Risultati dell'analisi cromosomica da culture in vitro di leucociti

		N. dei cromosomi					
		44	45	46	47	48	49
N. mitosi	15 agosto (48 ore)	—	—	1	1	10	—
	20 agosto (60 ore)	—	1	—	1	7	—
	28 agosto (60 ore) (post mortem)	—	—	—	1	17	—
Totale mitosi contate		—	1	1	3	34	—
Totale mitosi analizzate		—	—	—	3	20	—

cromosomi (Fig. 2), due in più del corredo cromosomico umano normale. Di 20 metafasi con numero modale è stata eseguita una analisi completa, ordinando i cromosomi secondo lo schema di Denver: in tutte le metafasi i due cromosomi soprannumerari erano classificabili rispettivamente nei gruppi 6-X-12 e 17-18 (fig. 3).

L'analisi cromosomica delle metafasi con numero di cromosomi inferiore a 48 ha mostrato che esse erano probabilmente risultate da perdita casuale di cromosomi.

Gli strisci di mucosa orale e vaginale, colorati con Feulgen, dimostrarono la presenza di nuclei con doppia cromatina sessuale (fig. 4a).

Negli strisci di sangue periferico furono osservati numerosi granulociti neutrofilii ed eosinofili con doppia appendice nucleare a « bacchetta di tamburo » (drum-stick) (fig. 5a), ed inoltre fu notato un curioso reperto di appendici nucleari simili al drum-stick in elementi monocitari (fig. 5b), reperto quest'ultimo sulla cui interpretazione non ci sentiamo di pronunciare.

Aggiungiamo qui che successivamente abbiamo avuto la opportunità di studiare, con culture di sangue periferico, il corredo cromosomico dei genitori e della sorella della piccola paziente: in tutti tre i casi abbiamo trovato un cariotipo normale e corrispondente al sesso del soggetto.

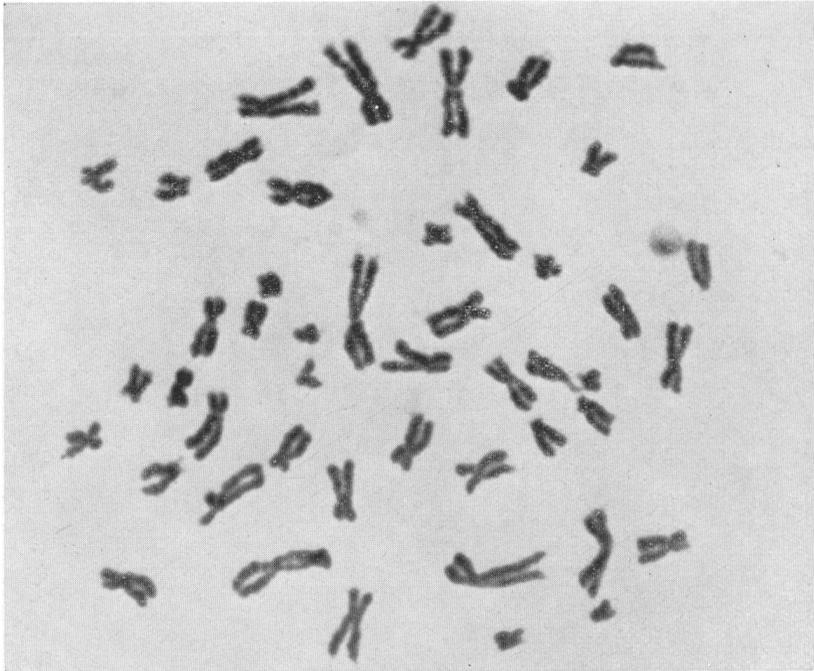


Fig. 2. Metafase con 48 cromosomi; cultura in vitro di sangue prelevato dalle cavità cardiache post mortem

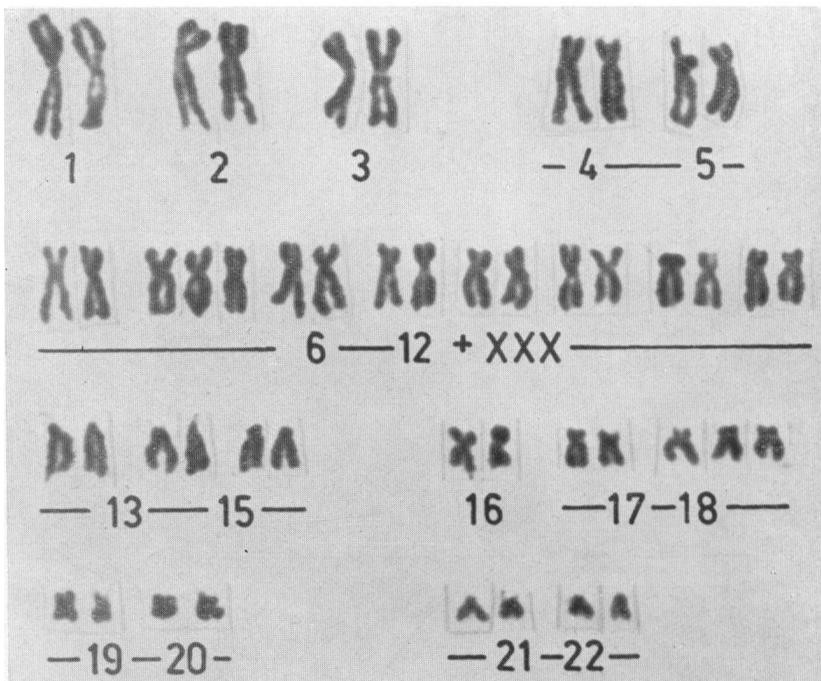


Fig. 3. Cariotipo ordinato secondo lo schema di Denver della metafase riprodotta nella fig. 2: un cromosoma soprannumerario nel gruppo 6-12+X e nel gruppo 17-18

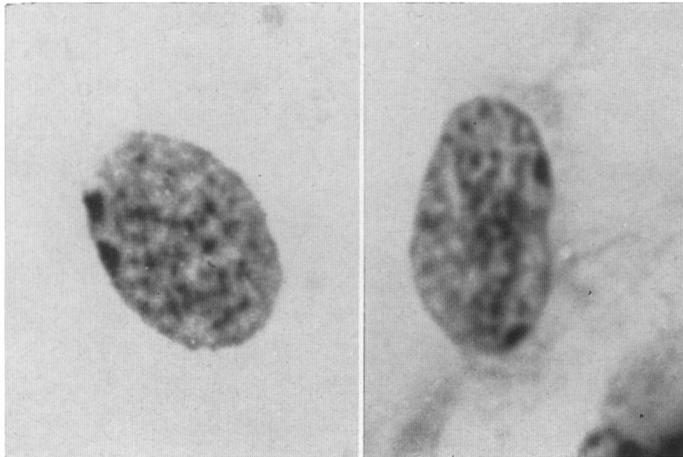


Fig. 4a e 4b. Doppie cromatine sessuali (corpi di Barr) nei nuclei di cellule di mucosa orale (a) e di tessuto ovarico (b)
a) colorazione di Feulgen; b) ematossilina-eosina

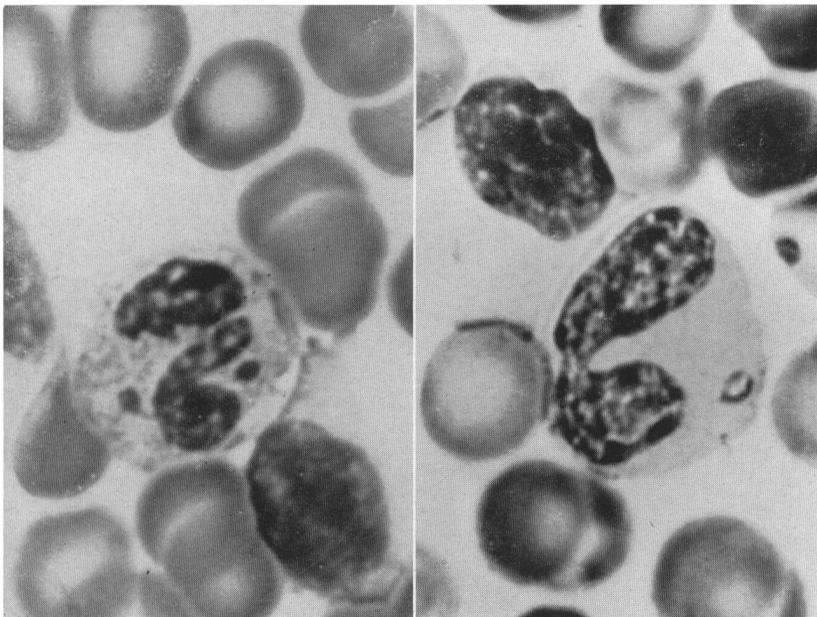


Fig. 5a e 5b. Granulocito neutrofilo con doppio "drum-stick" nucleare (a) e monocito con appendice nucleare di aspetto insolito, unita al nucleo con un doppio filamento (b).
Striscio di sangue periferico, May-Grünwald-Giemsa

Decorso

La bambina dimostra sempre scarsa vitalità, piange raramente e debolmente, ed è incapace di alimentarsi normalmente, per cui viene nutrita con gavage; l'accrescimento ponderale complessivo è di circa 200 grammi in 37 giorni. È colta frequentemente da cianosi, e muore al 39° giorno di vita per scompenso cardio-circolatorio.

Esame autoptico (Autopsia N. 3821, del 29 agosto 1961)

All'esame esterno si confermano i reperti rilevati precedentemente. La cavità toracica contiene bilateralmente un modesto versamento con i caratteri del trasudato; i polmoni presentano atelettasie alle basi. Il cuore è ingrandito in toto (peso g. 28): la punta è bifida, il ventricolo destro ipertrofico, il dotto di Botallo è pervio e vi è una comunicazione interventricolare alta del diametro di circa mm. 10 (vedi fig. 6). I visceri addominali sono appa-

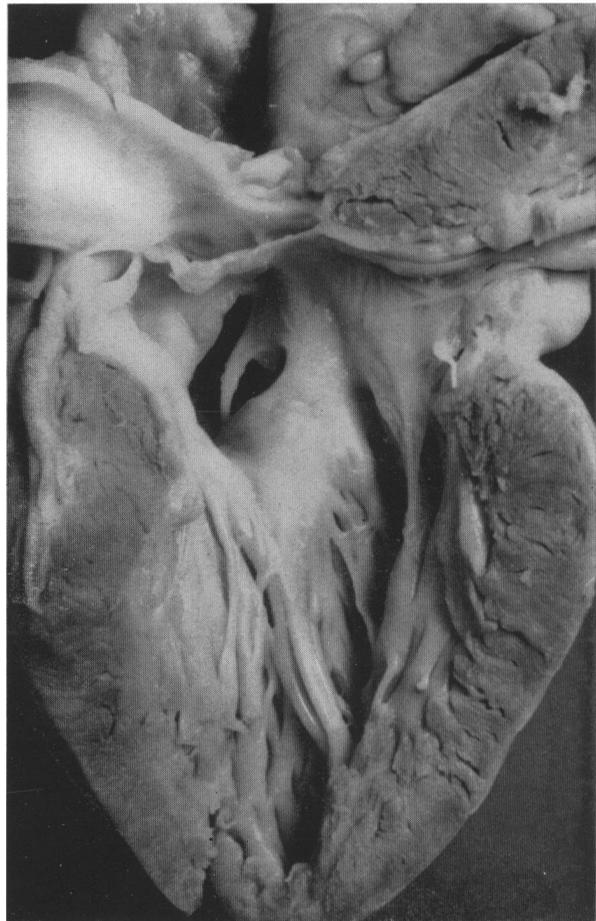


Fig. 6. Comunicazione interventricolare alta, vista dal ventricolo sinistro

rentemente normali. Reni, ureteri, vescica, utero e tube non dimostrano anomalie macroscopiche; le ovaie sono di dimensioni lievemente inferiori rispetto alla norma. Non ci è stato concesso di aprire la scatola cranica.

A parte le ovaie, che descriviamo più oltre, l'esame istologico dei vari organi non ha dimostrato alterazioni strutturali rilevanti, ma va sottolineata la presenza nei diversi tessuti di nuclei cellulari dotati di doppia cromatina sessuale.

Esame istologico delle ovaie

La superficie dell'organo è rivestita da uno strato continuo di piccole cellule germinative. In rapporto con queste si vedono formazioni cordonali di spessore variabile (cordoni di Pflüger) che si approfondano nel parenchima, separati da stroma abbondante e ricco di cellule (fig. 7). I cordoni contengono formazioni cavitarie in numero variabile, ora susseguentisi a corona di rosario secondo l'asse dei cordoni stessi, oppure riuniti in gruppi di

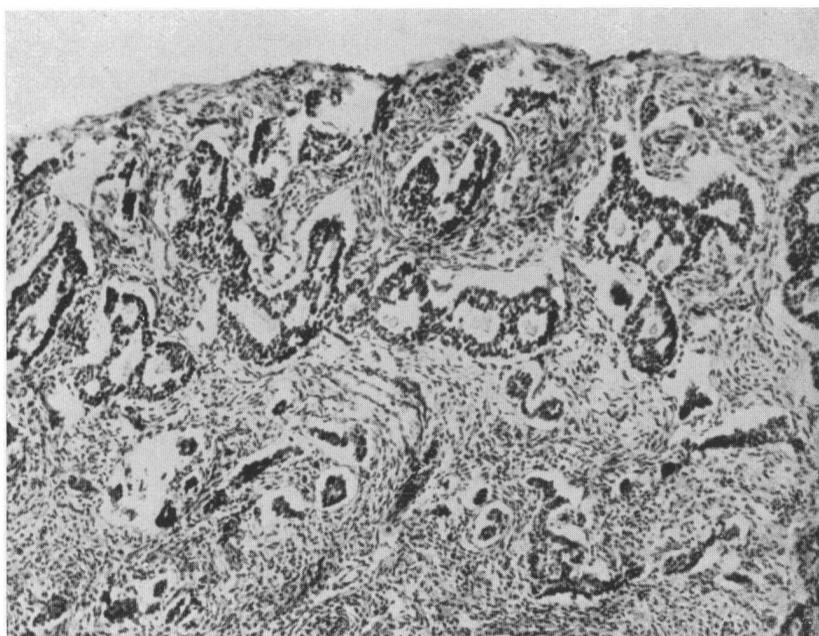


Fig. 7. Ovaio. Il paranchima è costituito da cordoni di Pflüger, compresi in uno stroma piuttosto lasso e ricco di cellule. Ematossilina-eosina; $\times 100$

varie unità (fino a sei o sette per sezione). Nel lume di queste cavità si rinviene talvolta una grossa cellula germinale, con nucleo vescicoso e con abbondante citoplasma. La componente cellulare maggiormente rappresentata nei cordoni è costituita da piccole cellule germinali che si dispongono in fila continua attorno alle grosse cellule germinali, oppure, più frequentemente, formano cordoni solidi. Del tutto raro è il reperto di follicoli oofori primari di normale costituzione ed isolati nello stroma. Sono state infine osservate alcune formazioni follicolari con lume ampio, contenente materiale eosinofilo, circondato da cellule granulose disposte in più strati (fig. 8).

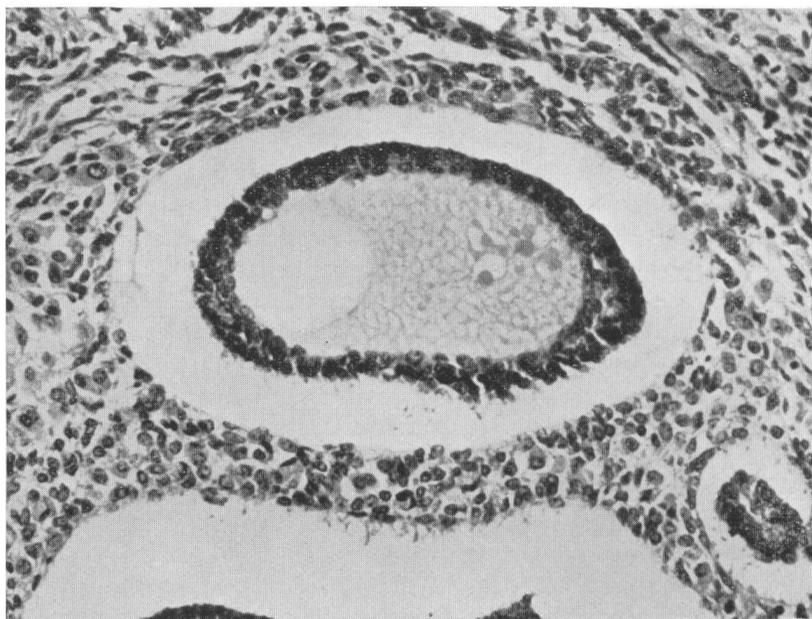


Fig. 8. Ovaio. Formazione follicolare a lume piuttosto ampio e con parete formata da cellule granulose. Ematossilina-eosina; $\times 250$

Nell'insieme, la struttura istologica delle ovaie presenta anomalie che possono ricondursi ad un arresto evolutivo nella differenziazione embrionaria: persistenza dei cordoni primitivi di Pflüger e scarsissima rappresentazione dei follicoli primari. Notiamo infine che anche nel tessuto ovarico sono stati osservati nuclei con doppia cromatina sessuale (fig. 4*b*).

Discussione

I dati citologici e citogenetici sovradescritti ci portano ad interpretare il corredo cromosomico della nostra paziente come triplo-X associato a trisomia 17-18.

La trisomia semplice 17-18 è stata descritta per la prima volta da Edwards e Coll. 1960 come trisomia 17, poi da Smith e Coll. 1960 come trisomia 18, ed ancora definita in seguito da altri AA. come trisomia 16-18 o trisomia del Gruppo E: in tutto ne sono stati descritti almeno una quarantina di casi, riassunti recentemente da Hecht e Coll. 1963. Pur essendovi discordanza ed incertezza nella identificazione del cromosoma soprannumerario, la sindrome da trisomia 17-18, può essere ragionevolmente considerata una ben definita entità nosologica, del cui quadro sintomatologico fanno parte numerosi segni: apparente difetto dello sviluppo mentale, mento sfuggente, malformazioni dell'orecchio esterno, palatoschisi, prominenza dell'occipite, comunicazione interventricolare, pervietà del dotto di Botallo, piede torto.

Le malformazioni congenite presentate dalla nostra paziente sono tutte comprese in questo quadro caratteristico della trisomia 17-18 semplice, e dunque possiamo dire che la presenza di uno solo dei due cromosomi soprannumerari è sufficiente a spiegare il quadro clinico, come se, in altre parole, l'altro cromosoma soprannumerario del gruppo 6-X-12 fosse inattivo.

Questa considerazione ben si accorda con la interpretazione da noi data a quest'ultimo come cromosoma X, sulla base della presenza in svariate linee cellulari di nuclei con doppio corpo di Barr, in quanto, come fanno notare Uchida e Coll. 1962 sarebbe verosimile che la presenza di un altro autosoma in più, oltre al 18, avrebbe causato ulteriori e più gravi anomalie.

Dai casi finora noti, appare infatti che in presenza di doppie anomalie, i due cromosomi soprannumerari si comportano indipendentemente l'uno dall'altro quanto alla estrinsecazione dei difetti e delle anomalie somatiche nel soggetto affetto. Ad esempio da Ford e Coll. 1959 ed in seguito da altri AA., sono stati descritti casi di trisomia 21 associata a XXY, nei quali si erano manifestate sia le stigmate caratteristiche della sindrome di Down (idiozia mongoloide, in rapporto alla trisomia 21), sia le manifestazioni di alterato sviluppo sessuale tipiche della sindrome di Klinefelter (in rapporto alla presenza di tre cromosomi sessuali XXY). Analogamente Gagnon e Coll. 1961 hanno descritto un caso di doppia trisomia 18+21, il quale presentava clinicamente sia segni tipici del mongolismo che della trisomia 17-18).

L'associazione di un triplo-X con una trisomia autosomica non porterebbe invece, apparentemente, ulteriori anomalie oltre a quelle proprie della semplice trisomia autosomica ad essa associata; due casi di XXX+trisomia 21, presentati recentemente da Day e Coll. 1963 e da Yunis e Coll. 1964 avevano infatti solo i segni della trisomia 21, ed analogamente il caso di Uchida e Coll. 1961-1962, di XXX+trisomia 18 aveva solo i segni della trisomia 17-18 semplice. La mancanza di anomalie somatiche addizionali nelle forme associate di triplo X con trisomia autosomica, è certamente in rapporto con il fatto che la presenza di tre cromosomi X nel corredo umano non comporta di per sé necessariamente anomalie dello sviluppo somatico e sessuale. Infatti la anomalia triplo X, pur essendo particolarmente frequente in donne oligofreniche, è tuttavia rilevabile anche in soggetti fisicamente normali e perfino fertili. A conferma di ciò stanno le recenti osservazioni di Close 1963, il quale ha descritto due casi di triplo X scoperti casualmente durante l'esame degli strisci vaginali e delle cellule dello sputo: entrambe le donne erano apparentemente normali ed anzi una di esse era madre di due figli normali.

Queste osservazioni vanno tenute presenti nel considerare l'anomalia della struttura istologica delle ovaie della nostra piccola paziente: il quadro istologico descritto può essere considerato come l'espressione di un arresto evolutivo nella embriogenesi ovarica, con persistenza dei cordoni primitivi di Pflüger e scarsissima rappresentazione dei follicoli primari; data la sede, si sarebbe tentati di porre in relazione tali fatti con uno squilibrio dei cromosomi sessuali, nel caso nostro presenza di un cromosoma X soprannumerario. Tuttavia bisogna sottolineare il fatto che i dati sulla istologia dell'ovaio nelle sindromi di triplo X sono vari e contrastanti, potendosi avere

sia una spiccata deficienza dei follicoli sia una struttura normale (Johnston e Coll. 1961); d'altra parte la stessa trisomia autosomica 18 potrebbe portare di per sé ad un difetto di sviluppo dell'ovaio, come ad esempio nel caso n. 11 di Smith e Coll. 1962. In conclusione l'anormale aspetto istologico delle ovaie della nostra piccola paziente potrebbe essere in rapporto sia alla presenza di tre X, sia alla presenza della doppia anomalia cromosomica: dobbiamo comunque sottolineare che le anomalie strutturali da noi descritte sono apparentemente identiche a quelle presentate dal caso, XXX+trisomia 18, pubblicato da Uchida e Coll. 1961-1962.

La evenienza, non del tutto eccezionale, di casi portatori di doppie trisomie, ci riporta infine al problema del meccanismo di insorgenza delle aberrazioni cromosomiche e delle cause che possono influire su di esse. La frequenza di trisomia 21 nei figli è in rapporto con l'età materna e analoghe condizioni potrebbero influire anche sul manifestarsi di aberrazioni coinvolgenti il cromosoma X. D'altro lato la presenza di famiglie ad elevata concentrazione di anomalie cromosomiche suggerirebbe la possibilità che fattori genetici influiscano nell'uomo sulla stabilità del genoma, analogamente a quanto avviene in organismi vegetali (Serra, 1963). Le anomalie cromosomiche doppie, quale quella rappresentata dal caso da noi illustrato, potrebbero essere il risultato di una semplice associazione casuale di due eventi indipendenti, oppure essere espressione di condizioni particolari che favoriscano l'errore meiotico. Se consideriamo che la frequenza della forma XXX pura è dell'ordine di uno su mille nati femmine, possiamo dedurre che la associazione fra XXX e trisomia 17-18, nella ipotesi di una completa indipendenza dei due fatti, dovrebbe verificarsi all'incirca in uno su mille casi femminili affetti da semplice trisomia 17-18: dai dati finora pubblicati abbiamo invece due casi (il nostro ed il precedente di Uchida e Coll.) di doppia trisomia XXX+17-18, su un totale di circa una quarantina di casi di trisomia 17-18 semplice. È possibile che in alcuni soggetti, per particolari condizioni congenite od acquisite, vi sia un elevato rischio di errore in fase meiotica: Uchida e Coll. hanno richiamato l'attenzione, per quanto riguarda il loro caso come condizione favorente, sulla esposizione della madre a radiazioni ionizzanti, data la sua occupazione come tecnica radiologa. Nel nostro caso ricordiamo, per dovere di completezza che entrambi i genitori lavorano in una fabbrica di bambole, nella quale viene impiegato il benzolo, ai cui vapori essi potrebbero essere stati esposti.

Riassunto

Una bambina, presentante in complesso quadro malformativo proprio della sindrome da trisomia 17-18, risultò portatrice di due cromosomi soprannumerari, rispettivamente nel gruppo 6-X-12 e nel gruppo 17-18: la presenza di doppi drum-stick e di doppi corpi di Barr ha condotto ad interpretare il reperto cromosomico come triplo-X + trisomia 17-18.

Alla autopsia fu riscontrata una comunicazione interventricolare ed una anormale struttura istologica delle ovaie.

Bibliografia

- BASERGA A., BOSI L., CASTOLDI G. L., PUNTURIERI E., RICCI N.: Lo studio dei cromosomi nelle emoblastosi. *Haematol.*, 1962 47 (suppl.), 83.
- CLOSE H. G.: Two apparently normal triple-X females. *Lancet* 1963, 11, 1358.
- DAY R. W., WRIGHT S. W., KOONS A., QUIGLEY M.: XXX 21-trisomy and retinoblastoma. *Lancet*, 1963, 11, 154.
- EDWARDS J. H., HARDEN D. G., CAMERON A. H., CROSSE V. M., WOLFF O. H.: A new trisomic syndrome. *Lancet*, 1960, 1, 787.
- FORD C. E., JONES K. W., MILLER O. J., MITTWOCH U., PENROSE L. S., RIDLER M., SHAFIRO A.: The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 1959, 1, 709.
- GAGNON J., KATYK-LONGTIN N., DE GROOT J. A., BARBEAU A.: Double trisomie autosomique à 48 chromosomes (21+18). *Union Méd. Canada*, 1961, 90, 1220.
- HARNDEN D. G., MILLER O. J., PENROSE L. S.: The Klinefelter-Mongolism type of double aneuploidy. *Ann Human Genet.*, 1960, 24, 165.
- HECHT F., BRYANT J. S., MOTULSKY A. G., GIBLETT E. R.: The No. 17-18 (E) trisomy syndrome. *J. Pediat.*, 1963, 63, 605.
- JOHNSTON A. W., FERGUSON-SMITH M. A., HANDMARKER S. D., JONES H. W., JONES G. S.: The triple-X syndrome. *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 1046.
- LANMAN J. T., SKLARIN B. S., COOPER H. L., HIRSHHORN K.: Klinefelter's syndrome in a ten month old mongolian idiot: report of a case with chromosome analysis. *New Engl. J. Med.*, 1960, 263, 887.
- RICCI N., BORGATTI L.: XXX 18-trisomy. *Lancet*, 1963, 11 1276.
- SERRA A.: Recenti progressi della citogenetica umana. Il cariotipo normale nell'uomo attuale e sue varianti patologiche. *Riv. Biol.*, 1962, 55, 221.
- Recenti progressi della citogenetica Umana. II. Citogenetica ed eugenetica. *Riv. Biol.*, 1963, 56, 49.
- SMITH D. W., PATAU K., THERMAN E., INHORN S. L.: A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *J. Pediat.*, 1960, 57, 338.
- — — — The No. 18 trisomy syndrome. *J. Pediat.*, 1962, 60, 513.
- UCHIDA I. A., BOWMAN J. M.: XXX 18-trisomy. *Lancet*, 1961, 11, 1094.
- LEWIS A. J., BOWMAN J. M.: A case of double trisomy: trisomy No. 18 and triplo-X. *J. Pediat.*, 1962, 60, 498.
- YUNIS J. J., HOOK E. B., ALTER M.: XXX 21-Trisomy. *Lancet*, 1964, 1, 437.

SUMMARY

A female baby, showing the characteristic malformation pattern of the 17-18 trisomy syndrome, was found to have two extra chromosomes in groups 6-X-12 and 17-18, respectively: the presence of double drum-sticks and of double Barr bodies leads to interpret the karyologic finding as a triple-X + 17-18 trisomy. Autopsy showed an interventricular septal defect and an abnormal histological structure of the ovaries.

RÉSUMÉ

Une fillette présentant un cadre malformatif typique du syndrome de la trisomie 17-18 résulta avoir deux chromosomes surnuméraires, notamment dans le groupe 6-X-12 et dans le groupe 17-18: la présence de drumsticks doubles et de corps de Barr doubles a conduit à une diagnose de triple-X + trisomie 17-18. L'autopsie indiqua une communication interventriculaire, ainsi qu'une anormale structure histologique des ovaires.

ZUMMENFASSUNG

Ein Mädchen, mit einem komplexen Mißbildungsbild des Trisomie 17-18-Syndroms erwies sich als Trägerin von 2 überzähligen Chromosomen, und zwar in der Gruppe 6-X-12 bzw. in der Gruppe 17-18. Das Vorhandensein von doppelten « drum-sticks » und doppelten Barr-Körpern hat dazu veranlasst, den chromosomischen Befund als Triple-X + Trisomie 17-18 zu deuten. Bei der Autopsie wurde eine interventriculäre Verbindung und eine abnormale Gewabestruktur der Eierstöcke festgestellt.