

DISTROFIA MESODERMICA HIPOPLASICA Y DISTROFIA MESODERMICA HIPERPLASICA. ALTERACIONES OCULARES *

DR. M. PUIG SOLANES
Académico de número

Marchesani propone los nombres de *distrofia mesodérmica hipoplásica* y *distrofia mesodérmica hiperplásica* para dos alteraciones sistematizadas de los tejidos de origen mesenquimatoso (celular subcutáneo, muscular y óseo) asociadas a alteraciones oculares. El primero de estos dos cuadros —la aracnodactilia, dolicoctenomelia o síndrome de Marfan— es relativamente bien conocido, ya que deben de haberse publicado en la literatura médica alrededor de dos centenares de observaciones; el segundo —braquidactilia con esferofaquia o síndrome de Marchesani— es muy poco conocido, pues existen consignados solamente unos cuantos casos clínicos: 4 de Marchesani (1939) y 4 de Meyer y Holstein (1941) ¹ según la bibliografía a mi alcance (si bien Weill, citado por Rados, consigna con anterioridad un caso de ectopia cristaliniana con nanismo que podría corresponder a la enfermedad que nos ocupa).² Se agregan en esta comunicación 3 casos personales más.

El componente común (cuando menos semejante) de los dos cuadros clínicos está constituido por las alteraciones oculares: las modificaciones sistémicas son inversas en la aracnodactilia y en la braquidactilia con esferofaquia. Es precisamente por este motivo por lo que me permitiré llevar a cabo el estudio comparativo de las dos afecciones, ya que esto puede proporcionar datos acerca de su determinismo patogénico.

CUADRO CLÍNICO

CUADRO OCULAR. El cuadro ocular de la aracnodactilia y de la braquidactilia con esferofaquia parece contener elementos comunes: en la primera,

* Trabajo reglamentario leído el 12 de marzo de 1952.

¹ Rados hace notar que la descripción del cuadro clínico general de los enfermos de Meyer y Holstein es muy poco precisa.

² La enferma transmitió una aracnodactilia típica a sus descendientes.

el cristalino puede ser de tamaño y forma normales, disminuído de volumen (microfaquia) o globuloso (esferofaquia) (menos frecuentemente); y en la segunda, el cristalino se ha descrito sistemáticamente como globuloso o pequeño y globuloso (microfaquia con esferofaquia); en ambos casos aparece, con el tiempo, la subluxación del órgano, que con frecuencia se opacifica parcial o totalmente y, con mayor frecuencia en el síndrome de Marchesani que en la aracnodactilia, se instala un glaucoma que hace perder la visión.

El pequeño número de casos de síndrome de Marchesani observados no ha permitido encontrar otros elementos habituales en su cuadro ocular (veremos que en uno de nuestros casos personales el cristalino, subluxado y opaco, no era globuloso).¹ En la aracnodactilia, en cambio, se han ido describiendo, al aumentar el número de observaciones, alteraciones oculares disímolas: atrofia difusa del iris, heterocromía, miosis con mala dilatabilidad de la pupila a los midriáticos, restos variados de membrana pupilar, megalocórnea o megaloftalmía, miopía lenticular y axil, escleróticas azules, heteroforias y heterotropías de distintos tipos, enoftalmía y modificaciones en la forma de la abertura palpebral, etc. La evolución del cuadro lleva muchas veces al desprendimiento retiniano.

En resumen, y sin que el pequeño número de casos observados de síndrome de Marchesani permita decir la última palabra al respecto, parece que la aracnodactilia y la braquidactilia con esferofaquia tienen como elemento común la ectopia (o, más bien, la subluxación) del cristalino, que puede ser normal, microfáquico o esferofáquico en la aracnodactilia y que hasta ahora se ha descrito sistemáticamente como esferofáquico o microfáquico y esferofáquico en la enfermedad de Marchesani.

CUADRO GENERAL. Es de tipo inverso en la aracnodactilia y en la braquidactilia con esferofaquia.

Aracnodactilia. El cuadro completo de la afección está constituido por las siguientes alteraciones generales:

a) Desarrollo escaso del panículo adiposo subcutáneo y del sistema muscular.

b) Crecimiento en longitud de los huesos largos, especialmente de los de las manos y de los pies. El desarrollo exagerado de la tercera falange (sin que crezcan en igual proporción la primera y segunda, que se adelgazan) da a las manos el aspecto característico en "patas de araña" que ha proporcionado el nombre más conocido a la enfermedad. El tipo general de los sujetos

¹ Sorsby menciona la historia familiar de un padre y un hijo con braquidactilia y microcórnea.

es el longilíneo, con estatura con frecuencia mayor a la correspondiente a su edad y tipo racial; la braza a menudo excede a la talla.

c) Encurvamientos anormales de la columna vertebral, con producción de cifosis, escoliosis, etc.; dolicocefalia.

d) Con menos frecuencia, alteraciones viscerales, como malformaciones congénitas del corazón, lóbulos pulmonares supernumerarios, etc.

Parece que, en realidad, los únicos elementos característicos del cuadro general son los que resultan del escaso desarrollo de los tejidos de origen mesenquimatoso (óseo, muscular y celular subcutáneo): las malformaciones congénitas de las vísceras son poco frecuentes; la alteración en la morfología de las manos y pies —tan característica— puede faltar; la estatura puede no ser mayor de la normal (existen casos pausisintomáticos, pero con alteraciones oculares típicas, en longilíneos con todos los grados de transición con el tipo leptosómico normal).

Braquidactilia con esferofaquia. El aspecto general de los enfermos es opuesto al de los sujetos aracnodactílicos:

a) El sistema muscular se encuentra bien desarrollado y el panículo adiposo subcutáneo es normal o aun de espesor exagerado.

b) El desarrollo en longitud de los huesos largos es menor de lo normal. Esto es ostensible sobre todo en las manos y pies, que aparecen cortos y gruesos. La estatura, por el mismo motivo, es menor de la normal.

c) Existe, habitualmente, braquicefalia.

PATOGENIA

FACTORES HEREDITARIOS. *Aracnodactilia.* Desde que Achard describió, en 1902, los primeros casos familiares de aracnodactilia se han publicado multitud de historias clínicas de familias con dos o más miembros atacados del mal. Esto ha dado nacimiento a la idea de que la afección se encuentre condicionada por factores genéticos.

El estudio de un conjunto de árboles genealógicos ha permitido encontrar el tipo general de herencia: con excepción de Frontali (1929) (citado por Lutman y Neel, 1949) que halla herencia recesiva en sus enfermos, todos los investigadores concuerdan en asegurar que la herencia del cuadro sigue el tipo dominante (Weve, Killman, Clement, Apert, Rados, etc.) (Lutman y Neel, 1949).

A primera vista, se encuentra difícil subordinar la multiplicidad de las alteraciones oculares y sistémicas de que consta el cuadro clínico de los enfermos a la acción de un solo gen, que debería de ser, para esto, pleiotrópico. Sería más sencillo explicar el conjunto de los trastornos por la acción de dos

o más genes, encadenados en el mismo cromosoma, pero susceptibles de desligarse en determinadas circunstancias y de producir variedades distintas de la enfermedad. La existencia de casos que presentan completo el cuadro ocular y el somático de la afección y de casos que los muestran incompletos o aun esbozados parecería, a primera vista, demostrar la acción determinante de varios genes que condicionaran unos las alteraciones cristalínicas, otros las corneanas, otros más las esqueléticas, etc. Pero los estudios de genética experimental han hecho conocer la existencia frecuente de genes pleiotrópicos que condicionan todo un grupo de alteraciones que en ocasiones, sin embargo, no pueden presentarse completas en un sujeto dado por la acción interferente de otros factores genéticos o ambientales. Podría ser esta la explicación de los casos oligosintomáticos y atípicos de arcnodactilia: si el gen pleiotrópico determinante de la variedad completa de la enfermedad es heredado, por ejemplo, por un sujeto que posee al mismo tiempo otro gen que le impone un tipo corporal pícnico, se comprende que sólo desarrollará una arcnodactilia esbozada, sin aumento exagerado de la talla, etc.

Es fácil entender la significación que esto tiene desde el punto de vista de la eugenesia: si el cuadro patológico de la arcnodactilia es condicionado por varios genes habitualmente encadenados, se comprende que cuando éstos, por cruzamientos, se desliguen, aparezcan accidentalmente cuadros de gravedad disímbola: un padre con la variedad completa (ocular y somática) de la afección podrá tener hijos con el cuadro ocular (el único grave) exclusivamente e hijos con el componente somático (carente de gravedad). Si la segregación de los caracteres es por desligamiento de dos o más genes, es evidente que los sujetos que sólo presenten el cuadro general (sin alteraciones oculares) seguirán dando descendientes con alteraciones generales únicamente, lo que desde el punto de vista eugenésico no es de gran trascendencia. Pero si la aparición de cuadros incompletos es debida a la acción de factores intercurrentes sobre un solo gen pleiotrópico, de un individuo con alteraciones exclusivamente generales podrán nacer descendientes con el cuadro patológico completo (incluyendo las graves alteraciones del ojo), lo que desde el punto de vista eugenésico sí reviste gravedad.

Esto ha parecido ser lo que sucede en el caso de la arcnodactilia: Rados (1942) ha encontrado árboles genealógicos con individuos que muestran el cuadro incompleto y que, sin embargo, producen descendientes con la afección desarrollada en su forma más amplia.

Aunque este hecho parezca a simple vista concluyente, su valor debe revisarse a la luz de los razonamientos que el descubrimiento del síndrome de Marchesani impone: el que la luxación (y las demás alteraciones) del cristalino se asocia en la arcnodactilia y en la braquidactilia con esferofaquia

a dos tipos morfológicos inversos del organismo tiene mayor valor, a mi manera de ver, que todas las consideraciones anteriores para entender el determinismo de la afección. No parece ya posible dudar de que el componente común de las dos afecciones (las alteraciones cristaliniánas) sea condicionado por un gen determinado y de que las alteraciones generales dependan de la acción de otro u otros genes diferentes. Aunque estos genes deben encontrarse habitualmente encadenados, es indudable que poseen la posibilidad de desligarse y actuar independientemente o asociarse en formas distintas. Recordaré, como nuevo apoyo de esta idea, que Ellis (citado por Rados) ha publicado la historia clínica, muy curiosa, de cuatro hermanos con luxación congénita del cristalino, dos de los cuales muestran franca aracnodactilia y los dos restantes estatura baja y exceso de panículo adiposo subcutáneo, lo que los asimila, más bien, al tipo morfológico de la enfermedad de Marchesani.

Un escollo más se presenta en el estudio del problema genético de la aracnodactilia: si bien impresiona la frecuencia con que coinciden varios enfermos en una misma familia, no son raros, tampoco, los casos esporádicos, sin carácter familiar ni hereditario. Esto podría tener dos explicaciones: pudiera tratarse de individuos cuyos ancestros hubieran presentado en forma esbozada, no reconocida, la enfermedad o pudiera tratarse de casos realmente esporádicos cuya aparición hubiera sido condicionada por mutaciones aparecidas en el gen determinante.

Síndrome de Marchesani. Parece que la aparición del cuadro obedece, como en la aracnodactilia, a factores genéticos. Desde luego, es evidente el carácter familiar de los pocos casos descritos: Meyer y Holstein hallan tres hijas y un hijo en la misma generación; son familiares los cuatro casos de Marchesani; dos de nuestros tres casos personales corresponden a dos hermanas. Los pocos casos clínicos publicados no permite decidirse en forma terminante acerca del tipo de herencia existente, aunque todo concurre para suponer que ésta siga el tipo recesivo; no presentan la enfermedad los padres de nuestros tres enfermos, pero sí hay braquidactilia en la familia de dos de los bisabuelos (de la misma rama) de un enfermo de Marchesani (Meyer y Holstein). Este investigador considera que cuando el enlace se verifica entre dos heterocigotos la enfermedad puede presentarse en forma esbozada, pero que debe mostrar, en cambio, el cuadro completo y acentuado cuando los padres del enfermo sean homocigotos. Según Vogt, por otra parte, la esferofaquia aislada (sin braquidactilia) (de la que existen publicados unos 20 casos) (Meyer y Holstein) se transmite por herencia recesiva.

MECANISMO PATOGENICO. Es indudable que los factores genéticos deben obrar, tanto en la aracnodactilia como en el síndrome de Marchesani, a través

de mecanismos endocrinos, probablemente intrincados, para producir las alteraciones sistémicas de los enfermos. Es explicable que en un cuadro clínico —aracnodactilia— en el que existe en los casos típicos aumento acentuado de la talla y un cuadro clínico —braquidactilia con esferofaquia— en el que existe nanismo, se haya pensado en la existencia de alteraciones hipofisarias con modificaciones de la hormona de crecimiento. François (citado por Jequier, 1944) ha encontrado en algún caso de aracnodactilia crecimiento radiológico de la silla turca y aumento en las células eosinófilas de la pituitaria.

Al estudiar la familia de aracnodactílicos cuya historia clínica publiqué en el año de 1935, me llamó la atención el dismetabolismo del calcio evidente en varios de los enfermos. Así, en la generación N° IV uno de los enfermos presentaba evidente hipercalcemia (15 mg. por centímetro cúbico) (con hipoexcitabilidad neuromuscular) y otro hipocalcemia indudable (6 mg. por centímetro cúbico) (con hiperexcitabilidad neuromuscular). En la generación N° V existían dos niños no aracnodactílicos (pero cuya edad no permitía, todavía, asegurar que hubieran escapado a la afección) con 13 y 15 mg. de calcio en la sangre, respectivamente. Esta alteración en el metabolismo del calcio me hizo sugerir que quizá en la fisiopatología de la aracnodactilia interviniera alguna perturbación de las glándulas inductoras que toman parte primordial en el metabolismo de esta substancia: las paratiroides (el sentido opuesto de la alteración de la calcemia de los enfermos —hipercalcémicos unos e hipocalcémicos otros— no me pareció que invalidara fundamentalmente esta manera de pensar; podría tratarse, al principio, de un hiperfuncionamiento —los dos niños eran hipercalcémicos— que luego, por agotamiento u otro motivo, llegara a la hipofunción). Ahora bien, posteriormente Delord y Viallefont (1936) encuentran en uno de sus enfermos descalcificación del esqueleto con hipercalcemia y piensan también en la existencia de disfunción paratiroidea; Charamis (citado por Jequier) publica un caso de aracnodactilia con hipocalcemia; y, por último, Jequier (1944) descubre alteraciones en la osificación en 8 de sus 11 enfermos, por lo que considera que el trastorno en el metabolismo del calcio es en ellos evidente. Por lo tanto, la hipótesis que me permití sustentar en 1935 ha tendido con el tiempo a ser confirmada.

En aquella época hacía notar, también, que quizá podría aproximarse la aracnodactilia a la enfermedad de Lobstein, ya que en las dos existen alteraciones en los tejidos mesenquimatosos y en los ojos (en cuatro aracnodactílicos de Jequier existen "escleróticas azules", como en la enfermedad de Lobstein) y en la segunda se han reconocido de antiguo perturbaciones fundamentales en el metabolismo del calcio. Jequier insiste ahora en considerar

las dos enfermedades —la aracnodactilia y la osteopsatirosis— como dos tipos vecinos de la misma “dismorfia mesenquimatosa”. Sugiere que quizá deba, también, asimilarse a ellas la enfermedad de Scheuermann (epifisitis dolorosa de los adolescentes) cuya imagen radiológica vertebral es idéntica a la de sus enfermos aracnodactílicos.

APÉNDICE

Se incluye la historia clínica —resumida— de tres casos personales de braquidactilia con esferofaquia:

CASO No. 1

S. P., Gabina, sexo femenino, 25 años de edad.

EXAMEN OFTALMOLÓGICO

Anamnesis ocular

Buena visión en ambos ojos hasta los 9 años de edad en que apareció dolor puntitivo intenso ODI y baja progresiva de la vista que condujo en cuatro años a la ceguera.

Exploración física

Globo ocular. Estrabismo convergente OD.

Conjuntiva. OD: halo azulado pericorneano, más acentuado en la porción superior. OI: estafiloma ciliar superior.

Iris. ODI: iridodonesis; restos de membrana pupilar; atrofia difusa.

Cristalino. OD: subluxación inferior; opacidades tenues, radiadas, rodeadas de tejido transparente y con alguna disposición en “rosácea” en la cortical posterior. OI: subluxación inferointerna; cristalino globuloso; fibras de la zónula, escasas, mezcladas con pigmento pardusco.

Fondo del ojo. OD: papila atrófica y excavada; cono temporal inferior. OI: papila atrófica y excavada; cono inferior.

Exploración funcional

Agudeza visual. ODI: dudosa percepción de la luz.

Reflectividad pupilar. Rigidez pupilar ODI.

Refractometría. Miopía elevada ODI.

Tensión ocular. OD: 60 mm. Hg. OI: 55 mm. Hg.

EXPLORACIÓN GENERAL

Anamnesis

Antecedentes familiares. Padres sanos y de aspecto normal. Catorce hermanos: ocho muertos en la infancia o juventud de padecimientos sin relación con el cuadro patológico

de la enferma, tres hermanos vivos y sanos y una hermana que presenta la misma afección que ella.

Antecedentes personales patológicos. Reumatismo poliarticular agudo hace diez años, disentería hace un año y paludismo hace diez años.

Estado actual. Desde hace un año y medio, dolor en el hipocondrio derecho con irradiaciones al epigastrio, hombro y fosa iliaca del mismo lado; en alguna ocasión se ha acompañado de vómitos, meteorismo, defensa muscular e hiperestesia cutánea. Ocasionalmente, escalofríos, sudores y elevación térmica nocturna.

Exploración física

Estatura: 1.36 m. Medida superior: 67,5 cm. Medida inferior: 69 cm. Braza: 1.35 m.

Miembros superiores cortos y con abundante panículo adiposo subcutáneo; manos pequeñas, con dedos cortos. Miembros inferiores cortos y con panículo adiposo abundante.

Exámenes de laboratorio y gabinete

Análisis general de orina, química sanguínea, biometría hemática y reacciones serológicas a la lúes: nada anormal. Examen coprológico: escasos quistes de *lamblia* y de *Endolimax nana*.

CASO No. 2

S. P. Ignacia, sexo femenino, 35 años de edad (hermana de Gabina).

EXÁMEN OFTALMOLÓGICO

Anamnesis ocular

Buena visión ODI hasta los 9 años de edad. En esa época, dolor pungitivo intenso ODI y baja progresiva de la vista que condujo a la ceguera en tres años.

Exploración física

Globo ocular. Estrabismo convergente y sursunvergente OI.

Córnea. 12 mm. de diámetro ODI.

Iris. Iridodonesis; restos de membrana pupilar; atrofia difusa ODI.

Cristalino. ODI: subluxación inferior; discretamente globuloso; opacidades subcapsulares posteriores.

Fondo del ojo. ODI: papila blanca, con excavación acentuada que llega a los bordes; formaciones membranosas que penetran al vítreo.

Exploración funcional

Agudeza visual. OD: dudosa percepción de la luz. OI: no hay percepción de la luz.

Reflectividad pupilar. Rigidez pupilar ODI.

Refractometría. Miopía acentuada ODI.

Tensión ocular. Más de 60 mm. Hg. ODI.

EXPLORACIÓN GENERAL

Anamnesis

Antecedentes familiares. Ver historia de S. P. Gabina.

Estado actual. Cefaleas pertinaces.

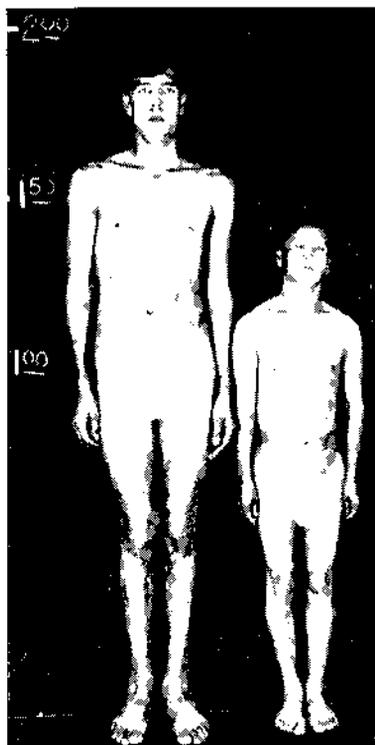


FIG. 1. A la izquierda: enfermo con síndrome de Marfan. A la derecha: enfermo con síndrome de Marfan.

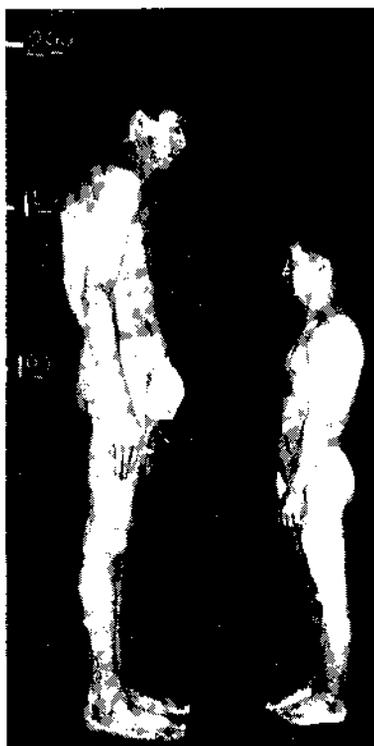


FIG. 2. Enfermo con síndrome de Marfan y enfermo con síndrome de Marfan.

(Nuestro caso clínico N° 3.1)



FIG. 3. Izquierda: manos de un niño con síndrome de Marfan. Derecha: manos de un adulto con síndrome de Marfan. Arriba: manos de un enfermo con síndrome de Marfan.

Exploración física

Estatura: 1.36 m. Medida superior: 69 cm. Medida inferior: 67 cm.

Brasa: 1.35 m.

Cara redondeada, de piel gruesa y seca. Abundante panículo adiposo en el abdomen. Vello pubiano escaso y con tendencia a revestir tipo masculino. Manos cortas y anchas, con dedos de pequeña longitud.

Exámenes de laboratorio y gabinete

Análisis general de orina y reacciones serológicas a la lúes: normales.

Química sanguínea: colesterol: 250 mg. Calcio: 10 mg. Fósforo: 2.8 mg.

Curva de tolerancia a los hidratos de carbono: de tipo diabético poco acentuado.

Metabolismo basal: menos de 30 por 100.

CASO No. 3

A. H. Cruz, campesino, sexo masculino, 23 años de edad.

EXAMEN OFTALMOLÓGICO

Anamnesis ocular

Mala visión ODI desde sus primeros años. Traumatismo OI hace un mes, que a los pocos días fué seguido de empañamiento rápido de la visión.

Exploración física

Iris. Atrofia difusa OD.

Cristalino. OD: no se observa en el campo pupilar ni en la cámara vítrea. OI: subluxación inferior; opacificaciones posteriores en "miga de pan", con reflejos policromos.

Fondo del ojo. OD: vítreo turbio, que da mala visibilidad del fondo; papila blanca. OI: no explorable.

Exploración funcional

Agudeza visual. ODI: percepción y proyección de la luz.

Reflectividad pupilar. OD: rigidez pupilar. OI: normal.

Tensión ocular. OD: 53 mm. Hg. OI: 19 mm; Hg.

EXPLORACIÓN GENERAL

Anamnesis

Antecedentes familiares. Sin importancia.

Antecedentes personales no patológicos. Alimentación deficiente en cantidad y calidad.

Estado actual. Nada de importancia, fuera de los datos oculares.

Exploración física

Estatura: 1.48 m. Braza: 1.37 m. Medida superior: 80 cm. Peso: 45 Kg. Cráneo normocéfalo; manos y pies cortos, con panículo adiposo subcutáneo bien desarrollado; dedos cortos.

Exploración funcional

Análisis general de orina y biometría hemática: normales.
 Reacciones serológicas a la lúes: positivas (en dos ocasiones).
 Química sanguínea: Calcio: 13 mg. Fósforo: 1.8 mg.
 Metabolismo basal: más 29 por 100.

Tratamiento y evolución

Tratamiento antilúético. Extracción del cristalino OI (la evolución postoperatoria fué sin incidentes, alcanzando posteriormente, con corrección óptica, una agudeza visual de 7/10).

REFERENCIAS

- Agundis, Teóduo: *Síndrome de Marfan*. Anales de la Sociedad Mexicana de Oftalmología, XX: 113, 1947.
- Bellows, John C.: *Cataract and anomalies of the lens*. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1944.
- Franceschetti, A., y Govin, G.: En *Trait. d'Ophth.*, publicado bajo los auspicios de la Soc. Franç. d'Ophth., T. III, p. 752. Masson et Cie., Paris, 1939.
- Jequier, Michel: *Le Syndrome de Marfan*. L. Karger. Basel y New York, 1944.
- Lutman, Frank C. y Neel, James, V.: *Inheritance of arachnodactyly, ectopia lentis and other congenital anomalies (Marfan's Syndrome) in the family*. Arch. of Ophth., 41: 276, 1949.
- Meyer, Samuel J. y Holstein, Theodore: *Spherophakia with glaucoma and brachydactyly*. Amer. Journ. of Ophth., 24: 247, 1941.
- Meyran, Jorge: *Relación de un caso de microftalmos asociado a sindactilia*. Anales de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. XXIII: 48, 1949.
- Puig Solanes, Magín: *Estudio de una familia con alteraciones oculares hereditarias y trastornos en el metabolismo del calcio*. Medicina. XV: N° 250, 1935.
- Rados, Andrew: *Anomalías hereditarias del cristalino en relación con trastornos sistémicos*. Arch. de la Asoc. para evitar la ceguera en México. IV: 289, 1946.
- Sorsby, Arnold: En Ridley y Sorsby: *Modern Trends in Ophthalmology*. Paul B. Hoeber, New York, 1940.
- Sorsby, Arnold: *Genetics in Ophthalmology*. Butterworth and Co., Londres, 1951.
- Weill, G.: *Ectopie des cristallins et malformations générales*. Ann. d'Ocul., 94: 21, 1932.