

MONOGRAFIAS MEDICAS

CONTRIBUCION A LA CARACTERIZACION DE NUEVOS SINDROMES DE INDOLE GENETICA *

SALVADOR ARMENDARES † y FABIO SALAMANCA §

En un país como México, en el que todavía predominan las enfermedades de causa ambiental, es fácil que pasen inadvertidas entidades patológicas de otra etiología, cuya frecuencia relativa es mucho menor que la de aquéllas. Sin embargo, en hospitales con recursos para efectuar estudios exhaustivos de los pacientes y para la investigación clínica, es hasta cierto punto frecuente que el interés se vea recompensado con el descubrimiento de síndromes hasta entonces no descritos o con la posibilidad de contribuir al conocimiento de la etiología o la fisiopatología de entidades poco comunes o de índole mal definida.

En el curso de más de diez años de labor en el Departamento de Genética Médica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, en estrecha colaboración con otros servicios especializados, ha sido posible observar algunos síndromes no descritos previamente y en otros, de naturaleza oscura, aportar información útil para entender su etiopatogenia.

Cuando un grupo de trabajo hace un descubrimiento cuyo conocimiento puede ser de beneficio para

los demás, es obligatorio que dé cuenta del mismo, sirviéndose para ello de los diferentes medios de comunicación científica.

Debidamente discutidos los hallazgos, enriquecidos con la experiencia de otros colegas, servirán los distintos canales de difusión para que el gremio médico utilice los conocimientos que de aquéllos derivan, en beneficio de los pacientes y en el desarrollo de nuevas investigaciones que contribuyan al esclarecimiento definitivo de las nuevas entidades.

Desde el punto de vista práctico, es particularmente importante lo anterior en genética médica, ya que puntualizar la etiología hereditaria de un padecimiento y su mecanismo de transmisión permite realizar más adecuadamente y con mayor precisión el asesoramiento genético.

Se presentan aquí cuatro entidades patológicas, como ilustración de lo anterior.

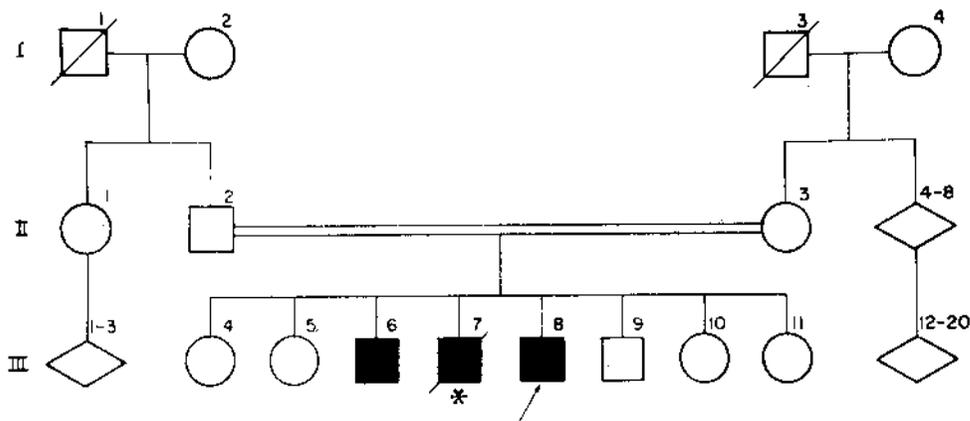
**UN NUEVO SINDROME HEREDITARIO
CARACTERIZADO POR ENANISMO,
CRANEOSINOSTOSIS, RETINITIS
PIGMENTOSA Y MALFORMACIONES
CONGENITAS MULTIPLES**

Tres hermanos con déficit en el crecimiento presentan un conjunto de anomalías craneofaciales y de las

* Presentada en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 28 de abril de 1976.

† Académico numerario. División de Investigación en Genética Humana. Departamento de Investigación Clínica. Subjefatura de Investigación Científica. Jefatura de Enseñanza e Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social.

§ Servicio de Genética Médica. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.



1 Árbol genealógico. El padre y la madre nacieron en un pequeño pueblo aislado del estado de Colima, en el que se sabe que hay un alto grado de endogamia y aseguran que son consanguíneos, sin poder establecer con exactitud el parentesco. ■ Afectados. 7 Propositus. * Estudiado a través de la historia clínica.

extremidades que no han sido descritas previamente. Dos de los hermanos fueron examinados directamente, en tanto que el otro fue evaluado a través de la historia clínica del hospital donde había fallecido. El árbol genealógico se muestra en la figura 1. Las características más sobresalientes del síndrome se resumen en el cuadro 1 y se ilustran en las figuras 2 a 5. El síndrome fue presentado en la conferencia sobre

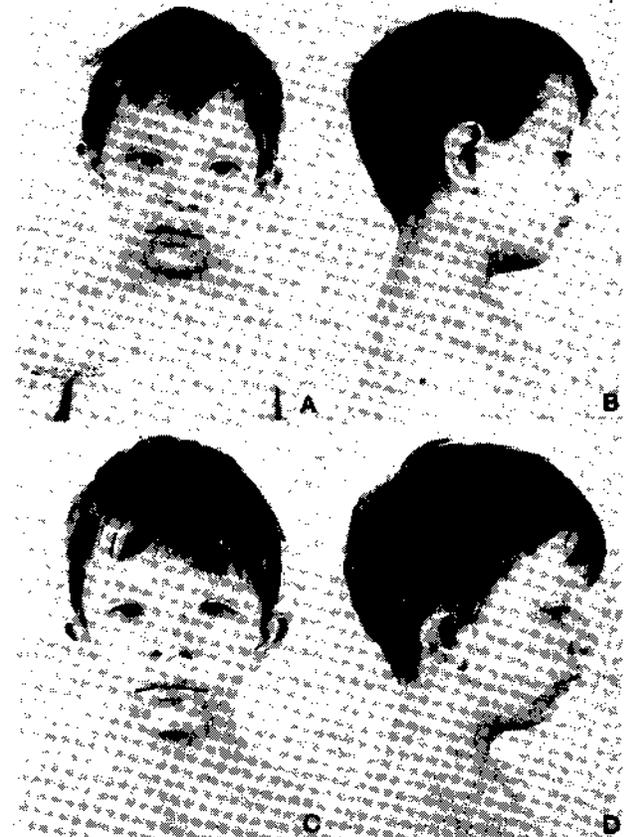
Birth defects celebrada en 1974 en Newport Beach, California (The National Foundation March of Dimes) y publicado en forma resumida.⁵

Casos clínicos

CASO 1. (fig. 2A y B.) Se trata de un niño mestizo que fue el producto del quinto embarazo normal, a término. Al momento del parto, que fue normal, la edad de la madre era de 31 y la del padre, de 33 años. El peso al nacimiento fue de 2.8 Kg.

Cuadro 1 Características del síndrome

	Anormalidad	Pacientes		
		1	2	3
Crecimiento	Crecimiento deficiente aparentemente postnatal	+	+	+
Craneofacias	Microcefalia y asimetría craneal	+	+	+
	Craneosinostosis	+	+	+
	Cara pequeña	+	+	+
	Cejas escasas	+	+	?
	Nariz corta y obtusa	+	+	+
	Micrognatia	+	+	+
	Paladar alto	+	+	+
	Ptosis palpebral	+	+	+
	Epicanto	+	+	?
	Telecanto	+	+	?
	Hendiduras palpebrales antimongoloides	-	+	?
Retinitis pigmentosa atípica	+	+	?	
Pabellones auriculares prominentes y mal formados	+	+	+	
Extremidades	Clinodactilia, cortedad e hipoplasia de la segunda falange de ambos meñiques	+	+	+
	Cuarto espacio interdigital amplio	+	+	?
	Hipoplasia de las regiones tenar e hipotenar	+	+	?
	Pliegue palmar simiano	+	+	?
Otros	Edad ósea retrasada	+	+	?



2A y B Cara de frente y de perfil del caso 1. C y D Cara de frente y de perfil del caso 2.

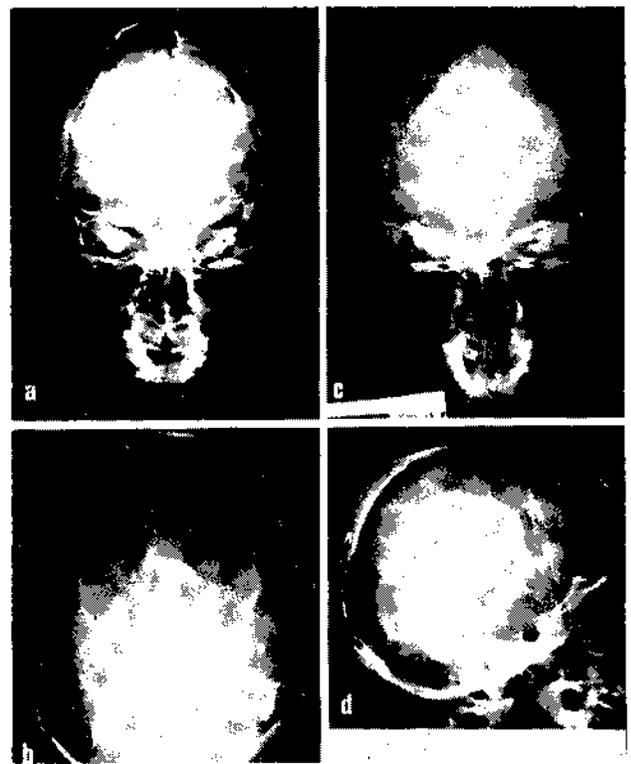
A la edad de 7 años un mes, su estatura era de 93 cm. (edad por talla de 2 años 7 meses); su peso, de 12 Kg. (tercera percentila para la edad por talla); el perímetro cefálico, de 45 cm. (inferior a la tercera percentila); el segmento superior, de 50.5 cm., con relación segmento superior/segmento inferior de 1.18, que corresponde a la de un niño de 25 meses de edad. El pene era normal, pero los testículos y el escroto hipoplásicos. El cociente intelectual fue de 100 (WISC y Bender).

El estudio radiológico del cráneo (fig. 4a y b) mostró sinostosis prematura de las suturas coronaria derecha y sagital, plagiocefalia, hipoplasia de los senos paranasales e impresiones digitales acentuadas. La edad ósea fue de cinco años.

CASO 2. (fig. 2C y D.) Fue el producto de un embarazo normal de 40 semanas. El peso al nacer fue de 3.2 Kg. A los 10 años de edad tenía estatura de 112.5 cm. (edad por talla de 5 años 10 meses); el peso era de 19 Kg. (un Kg. por abajo de lo esperado para la talla) y el perímetro cefálico, de 48 cm. (por abajo de la tercera percentila). Segmento superior de 61.1 cm., con relación segmento superior/segmento inferior de 1.18 (por abajo de la tercera percentila), correspondiente a la de un niño de 25 meses de edad. El pene, los testículos y el escroto eran normales. El cociente intelectual fue de 92 (WISC y Bender).

Las radiografías del cráneo (fig. 4c y d) mostraron sinostosis completa de las suturas coronaria y sagital e hipoplasia de los senos paranasales. La edad ósea correspondía a la de un niño de siete años de edad.

CASO 3. Falleció a la edad de cinco meses con los siguientes diagnósticos: desnutrición, enteritis aguda (*Shigella flexneri*, *Escherichia coli* 055 y 0119), craneosinostosis y anemia.



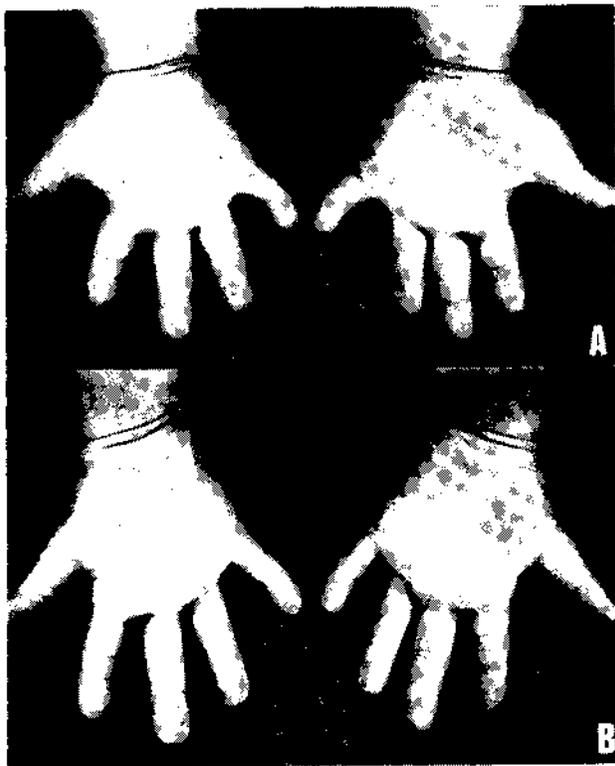
4a y b Radiografías del cráneo del caso 1. c y d Radiografías del cráneo del caso 2.

Este niño era el producto del cuarto embarazo normal a término. El peso al nacimiento fue de 3.1 Kg. Los padres habían observado, desde el nacimiento del niño, asimetría del cráneo. Sostuvo la cabeza a los tres meses de edad. A la de cuatro meses exhibía talla de 56.5 cm. (edad por talla de menos de dos meses), peso de 3.2 Kg. (por abajo de la tercera percentila para su edad por talla) y perímetro cefálico de 36 cm. (por abajo de la tercera percentila). Se apreció asimetría craneal con prominencias frontal y lateral. La fontanela anterior era pequeña (menos de 0.5 cm.).

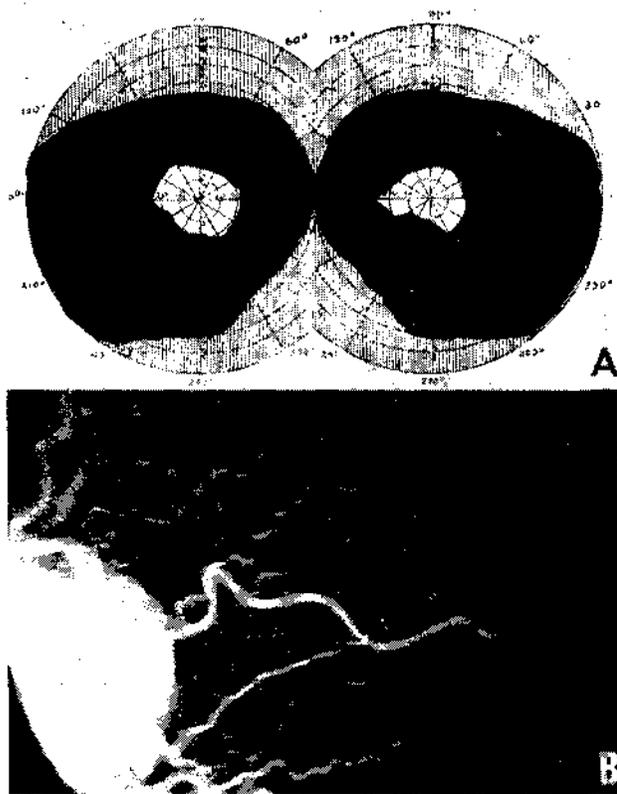
Los estudios radiológicos del cráneo mostraron sinostosis prematura de las suturas y aumento de las impresiones digitales.

Estudios especiales anormales

Oftalmología. Se hizo exploración oftalmológica a los casos 1 y 2, a sus hermanos, al padre y a la madre. Todos eran normales excepto los casos 1 y 2. Ambos presentaban en común las siguientes anomalías: disminución acentuada de la agudeza visual, dispersión irregular del pigmento de la retina (fig. 5B) más acentuada en la periferia y menos marcada en el polo posterior, reducción de los campos visuales (fig. 5A) y estrechamiento de las arterias de la retina. El electroretinograma mostró disminución de las ondas b. En el caso 1 había también palidez bilateral de los discos ópticos.



3A Manos del caso 1. B Manos del caso 2.



5A. Reducción de los campos visuales en el caso 1. B. Angiografía con fluorescencia del fondo del ojo en el caso 2.

Estudios especiales normales

Los siguientes estudios fueron normales o negativos: biometría hemática, examen general de orina, yodo unido a proteínas, hormona de crecimiento en ayunas, cariotipo, electroencefalograma, reacción de Sabin y Feldman. Los dermatoglifos no presentaban características especiales.

Discusión

Como el peso al nacimiento fue normal en los tres casos, cuando se le comparó tanto con el peso al nacimiento de los hermanos sanos como con el peso al nacimiento de niños mexicanos normales, es de suponer que el déficit de crecimiento en los tres hermanos afectados no era evidente al nacimiento. Sin embargo, no se tienen datos sobre la talla al nacer, lo que hubiera sido indispensable para poder asegurar que el retraso en crecimiento fue esencialmente postnatal.

Los tres pacientes mostraban microcefalia y sin embargo el desarrollo mental era normal cuando menos en los casos 1 y 2. Lo más probable es que la asimetría craneal fuera consecuencia de la craneosinostosis.

La retinopatía observada en los casos 1 y 2 es difícil de clasificar, pero es semejante a la retinopatía

pigmentosa atípica periférica con escaso pigmento (*retinitis pigmentosa sine pigmento*) de la clasificación de las degeneraciones tapetoretinianas de Duke-Elder.¹¹

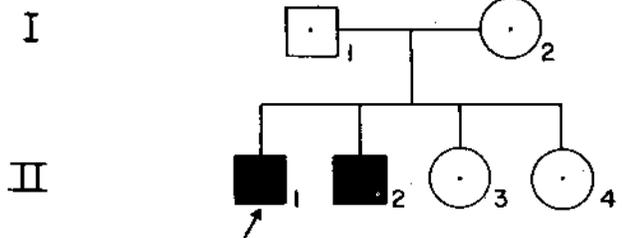
Como el fenotipo anormal está presente en los tres hermanos, hay consanguinidad entre los padres y no existen manifestaciones fenotípicas en los padres o en otros parientes de primer grado, el análisis del *pedigree* (fig. 1) sugiere un mecanismo de transmisión compatible con herencia autosómica recesiva. El hecho de que los tres individuos afectados fueran del sexo masculino podría explicarse simplemente por azar; sin embargo, por el momento no puede ser eliminada la posibilidad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, y en este caso, como los pacientes provienen de una población relativamente endogámica, se tendría que considerar la presencia de consanguinidad como una coincidencia.

SINDROME DE PERSISTENCIA DE ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS EN HOMBRES APARENTEMENTE NORMALES

Un trastorno poco frecuente de la diferenciación sexual es un tipo de pseudohermafroditismo caracterizado por la presencia de estructuras derivadas de los conductos müllerianos en hombres aparentemente normales. Esta entidad clínica ha sido descrita por varios autores bajo diferentes nombres como: *pseudohermafroditismus masculinus internus*, hermafroditismo tubular, *hernia uteri inguinale*, hermafroditismo masculino con derivados müllerianos y síndrome de persistencia de oviductos.¹² Debido al hecho de que los individuos afectados acuden al médico por la presencia de una hernia inguinal, en el interior de cuyo saco se encuentran estructuras müllerianas, la mayor parte de los autores han denominado a la entidad *hernia uteri inguinale*.¹³⁻¹⁷

Clínicamente la entidad se caracteriza por diferenciación masculina completa y normal de los genitales externos, combinada con la diferenciación esperada de los derivados de los conductos de Wolff y además presencia de estructuras bien desarrolladas derivadas de los conductos de Müller. Algunas veces, como ya se ha dicho, los individuos afectados son diagnosticados por la presencia de hernia inguinal, en cuyo saco se encuentra un útero o trompas de Falopio; en otras ocasiones, como en los casos que se presentan, la única anomalía externa es la criptorquidia.

Se presenta aquí una familia con dos hermanos afectados con ese trastorno de diferenciación sexual; se revisan los casos familiares descritos en la literatura.



6. Árbol genealógico. \nearrow Propositus. ■ Varón afectado. □-○ Explorados sanos.

tura, se discute la etiología y patogenia de la entidad y se establece el origen hereditario del síndrome.

Casos clínicos

CASO 1. El caso índice acudió a la consulta externa de genética del Hospital de Pediatría, a la edad de cinco años por presentar criptorquidia bilateral (fig. 6, II-1). La historia familiar reveló que otro hermano también estaba afectado. Ambos habían sido tratados con cantidades desconocidas de gonadotropina coriónica, sin resultados. La exploración física reveló fenotipo masculino normal, excepto por la ausencia de testículos en el interior del escroto y a lo largo del canal inguinal. No había hernia inguinal. El peso era de 19 Kg. y la talla de 112 cm. La edad ósea era de cuatro a cinco años. La morfología de los huesos era normal. El cociente intelectual era de 128 (Terman-Merrill). El electroencefalograma mostró actividad subcortical anormal.

CASO 2. Hermano menor del caso 1, fue visto por primera vez a la edad de 4 años 6 meses (fig. 6, II-2). Desde el nacimiento los padres habían observado ausencia de testículos en el escroto. A la exploración física sólo se encontró criptorquidia bilateral e hipoplasia del escroto. El peso era de 15.5 Kg. y la talla de 105.5 cm. La edad ósea fue catalogada como de tres a cuatro años. Cociente intelectual de 109 (Terman-Merrill); el electroencefalograma fue normal.

Estudios especiales

En ambos casos la cromatina X fue negativa en las células de la mucosa bucal. El estudio cromosómico en linfocitos de sangre periférica reveló un cariotipo normal en los dos hermanos afectados, en dos hermanas menores, en el padre y en la madre.

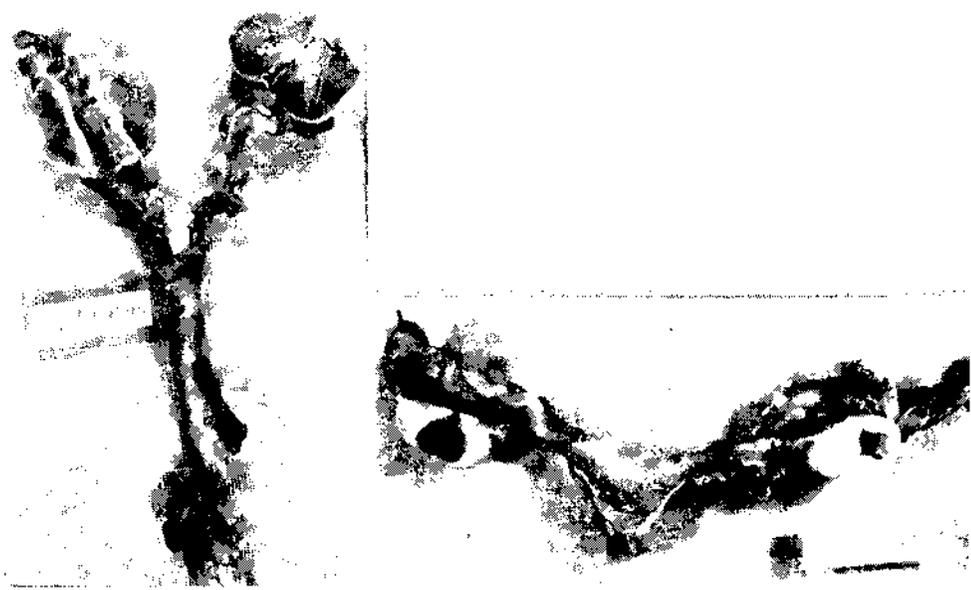
Hallazgos quirúrgicos

Caso 1. En el canal inguinal no se encontraron testículos, pero sí un cordón fibroso en cuyo extremo superior había un pequeño saco herniario. En la cavidad abdominal se encontró un útero rudimentario y dos gónadas con aspecto de testículo. Ambas gónadas estaban situadas en la proximidad de las trompas de Falopio y éstas se dirigían hacia la línea media hasta unirse al útero hipoplásico. El útero estaba adherido al piso de la pelvis por un cordón fibroso por atrás de la vejiga (fig. 7). En ambas gónadas se identificaron un *vas deferens* y una arteria espermática.

Caso 2. Los conductos inguinales estaban vacíos. En la cavidad abdominal se encontraron dos estructuras gonadales y dos trompas de Falopio que se juntaban en la línea media con un útero hipoplásico (fig. 8). La arteria espermática derecha compartía un meso común con el apéndice.

Hallazgos histopatológicos

Caso 1. Las gónadas medían $1.5 \times 1 \times 1$ cm. Las trompas tenían fimbrias pequeñas y una anchura máxima de un centímetro. Las trompas, junto con el útero y la vagina rudimentaria, medían 9 cm. de lon-



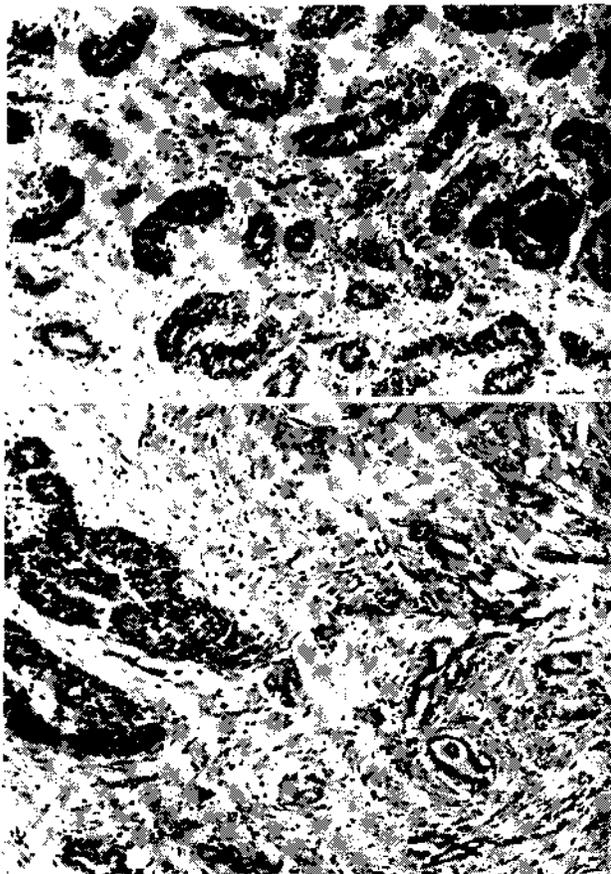
7. Izquierda. Aspecto macroscópico de los genitales internos del caso 1. Las gónadas han sido abiertas. 8. Derecha. Aspecto macroscópico de los genitales internos del caso 2.

gitud. Se identificaron dos *vasa deferens*, los que fueron seguidos en su descenso hacia la pared vaginal, en donde terminaban en unas estructuras que microscópicamente parecían vesículas seminales. En esa región se observó una estructura que parecía próstata.

El estudio histológico de cada una de las gónadas reveló tejido testicular hipoplásico semejante al de un testículo de un niño de un año de edad o menos (fig. 9), epidídimo (fig. 10) y una delgada túnica albugínea. Se identificaron algunos remanentes de estroma. Los túbulos seminíferos eran cordones sólidos con dos o tres capas celulares; en algunos de ellos se observaron algunas capas concéntricas calcificadas. El intersticio estaba edematoso y no se pudieron identificar células intersticiales. La cavidad uterina era hipoplásica.

Caso 2. Las gónadas median $1.5 \times 0.7 \times 1$ cm. Las trompas de Falopio tenían una longitud de 4 cm. y mostraban pequeñas fimbrias; en su cara lateral se identificaron dos estructuras que parecían *vasa deferens*, las que continuaban hacia abajo hasta perderse en las paredes laterales del útero.

Microscópicamente, los hallazgos eran muy semejantes a los del caso 1. En las gónadas se observó



9 Arriba. Aspecto microscópico del testículo. 10 Abajo. Aspecto microscópico del epidídimo.

escaso estroma ovárico, y en el interior de los túbulos algunas calcificaciones laminares.

Discusión

Desde el punto de vista clínico, el síndrome fue identificado desde hace muchos años.^{13, 18, 19} Los dos pacientes que se han descrito son ejemplos muy claros del síndrome, ya que poseen testículos en ambos lados, derivados bilaterales de los conductos de Wolff y además útero, trompas de Falopio y vagina hipoplásica. En los pocos casos del síndrome en que se ha hecho estudio cromosómico^{3, 12, 20} el complemento ha sido normal (46, XY).

La presencia del mismo síndrome en dos hermanos sugiere que el trastorno sea heredado, lo que ha sido confirmado al describirse otras cinco familias con más de un individuo afectado.^{12, 20, 21} Las características clínicas en estos casos familiares son idénticas a las de los casos esporádicos (cuadro 2). El primero que sugirió que el síndrome era heredado fue Lenz, en 1954,¹⁹ basando esta suposición en la presencia de consanguinidad en el caso descrito por Von Seemen en 1927.¹⁸

El hecho de que el síndrome de "persistencia de estructuras müllerianas en hombres fenotípica y cromosómicamente normales" sea hereditario es de especial interés por las implicaciones que tiene en relación con la fisiología de la diferenciación sexual del feto. Los experimentos de Jost en 1947²² permitieron establecer que la presencia de un cromosoma Y determina la masculinidad a través de la diferenciación de los testículos en un sistema que, de no haber estado presente el cromosoma Y, se hubiera desarrollado como femenino. Para completar el desarrollo masculino, el testículo fetal inhibe la diferenciación de los conductos de Müller, estimula la diferenciación de los conductos de Wolff y masculiniza las otras partes del aparato reproductor. Al parecer, el testículo fetal elabora dos sustancias: una hormona masculinizante y una sustancia inhibidora de los conductos müllerianos. Lo anterior ha sido confirmado por el hecho de que el acetato de ciproterona, que es un antagonista de los andrógenos, evita la masculinización, sin modificar la supresión de las estructuras müllerianas.²³

Joso, en 1972,²⁴ demostró que la sustancia inhibidora de las estructuras müllerianas es producida por los testículos fetales en un estadio muy temprano de la gestación, pero que ya no es secretada por los testículos después del nacimiento. Esa sustancia, producida probablemente por las células de Sertoli de los túbulos seminíferos,²⁵ tiene un peso molecular mayor de 15 000 y por lo tanto no puede ser un esteroide,²⁶ sino que probablemente sea una proteína fetal.²⁰

Cuadro 2 Características de los ocho casos observados en cuatro hermandades del síndrome de persistencia de estructuras müllerianas en individuos con fenotipo masculino

	Paciente	Edad en años	Signos por los que acudió a la consulta	Genitales externos	Genitales internos	Cromosomas
Par 1 (Zurich)	1	30	Hernia inguinal derecha	Criptorquidia bilateral. Pene normal	Testículos, seminoma, útero, dos trompas de Falopio *	Cromatina X negativa
	2	20	Hernia inguinal izquierda	Criptorquidia izquierda. Hipospadias	Testículos hipoplásicos, útero, dos trompas de Falopio *	46,XY
Par 2 (México)	1	5	Criptorquidia bilateral	Criptorquidia bilateral. Pene normal	Testículos hipoplásicos, útero, dos trompas de Falopio	46,XY
	2	4	Criptorquidia bilateral	Criptorquidia bilateral. Pene normal	Testículos hipoplásicos, útero, dos trompas de Falopio	46,XY
Par 3 (Beirut)	1	8	Hernia inguinal izquierda	Criptorquidia derecha. Pene normal	Testículos, útero, dos trompas de Falopio *	46,XY
	2	4	Hernia inguinal derecha	Criptorquidia izquierda. Pene normal	Testículos, útero, dos trompas de Falopio *	46,XY
Par 4 (Lausana)	1	9	Criptorquidia bilateral	Criptorquidia bilateral. Pene normal	Testículos hipoplásicos, útero	46,XY
	2	12	Criptorquidia bilateral	Criptorquidia bilateral. Pene normal	Testículos hipoplásicos, útero, dos trompas de Falopio	46,XY

* Estructuras dentro del saco herniario.

La producción de dos sustancias por los testículos fetales explica muchos de los problemas de intersexualidad. La inadecuada secreción de andrógenos durante la organogénesis es responsable de la ambigüedad sexual en los pacientes con defectos en la biosíntesis de testosterona.

En el síndrome de feminización testicular, a pesar de que hay niveles normales de testosterona, los pacientes tienen genitales externos femeninos y ausencia completa de estructuras müllerianas. En el síndrome de "persistencia de conductos müllerianos en hombres, por otra parte normales", los genitales externos están bien desarrollados, lo que indica que la secreción androgénica es normal, tanto en el periodo fetal como posteriormente.

Las características particulares de ese trastorno de diferenciación sexual sólo pueden explicarse en base a una falla de los testículos fetales para suprimir el desarrollo de las estructuras müllerianas, sin que esté afectada la función hormonal androgénica de los primeros. Esa falla, genéticamente determinada, para suprimir la diferenciación de los conductos müllerianos, puede ser explicada de tres maneras: 1) porque no se produzca la sustancia inhibidora de los conductos de Müller; 2) porque aunque se produzca la sustancia inhibidora, ésta sea inefectiva para inhibir la diferenciación de los conductos de Müller, y 3) porque los conductos de Müller sean incapaces de responder

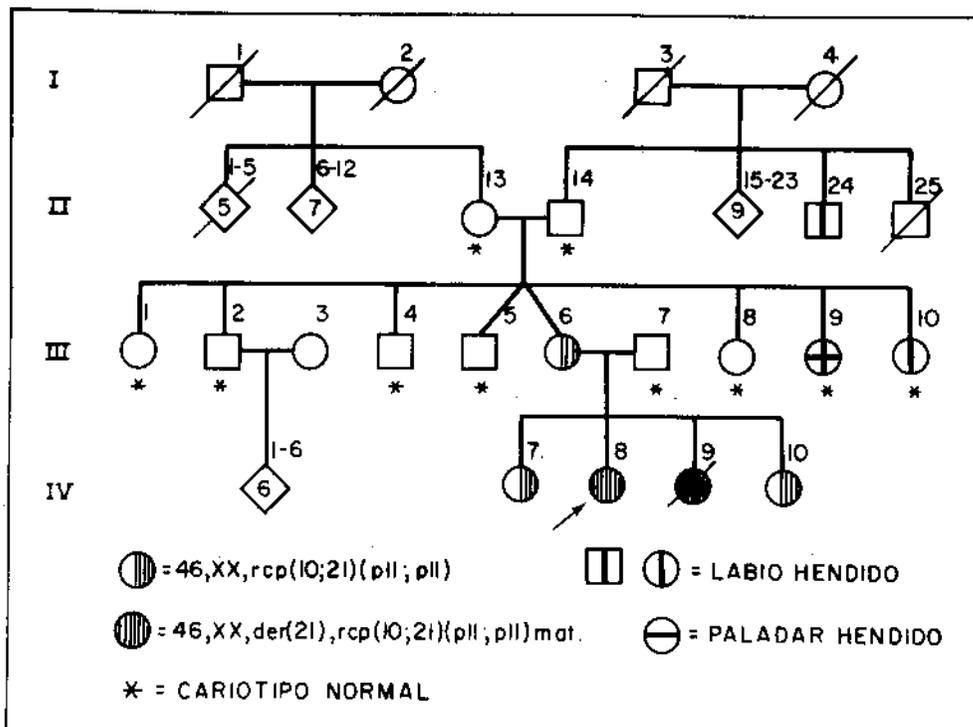
como órganos "blanco" a la acción de la sustancia inhibidora normal.

El mecanismo de transmisión hereditaria del síndrome no ha sido establecido definitivamente. La familia descrita por Güell-González y col.²¹ podría sugerir herencia recesiva ligada al cromosoma X, pero existen también pruebas de que puede tratarse de un carácter autosómico recesivo limitado al sexo masculino.^{3, 19-20} Cualquiera que sea el mecanismo exacto de transmisión del síndrome, el conocimiento de que es hereditario es importante para fines de asesoramiento genético.

DOS NUEVAS TRISOMIAS

Mediante el empleo de técnicas de reciente descubrimiento, con las que se ponen de manifiesto bandas en los cromosomas, es posible ya la identificación precisa de cada uno de los cromosomas que constituyen el cariotipo humano y establecer más adecuadamente las correlaciones clinicocitogenéticas que prevalecen en los casos de patología cromosómica.

Las primeras técnicas de bandas se desarrollan utilizando fluorocromos que se unen a porciones específicas de los cromosomas, tales como la mostaza de quinacrina²⁷ o la clormetacrina.²⁸ Posteriormente se utilizaron métodos que hacen innecesario el empleo



11 Arbol genealógico.

de la luz ultravioleta en la observación microscópica, que tienen como base procedimientos de desnaturalización y renaturalización del DNA cromosómico *in situ*.²⁹⁻³¹ Con estas técnicas fue posible demostrar la localización cromosómica de la heterocromatina constitutiva³² y conocer la naturaleza de muchos rearrreglos cromosómicos, principalmente estructurales, que pasaban inadvertidos al análisis con las técnicas ordinarias de citogenética. Se ejemplifica aquí la utilidad de esta moderna metodología citogenética con la descripción

de dos síndromes cromosómicos, recientemente identificados en el laboratorio de los autores.^{6, 7}

Los cultivos de linfocitos de sangre periférica se realizaron según la técnica de Moorhead y col.³³ con algunas modificaciones. Para las bandas G se utilizó el procedimiento de Sumner y col.²⁸ y para las bandas C la técnica de Salamanca y Armendares.³⁴ Las preparaciones fueron analizadas en un fotomicroscopio Zeiss Universal III.

SÍNDROME DE LA TRISOMIA 10p

CASO 1. Paciente de sexo femenino, producto de embarazo a término y sin complicaciones y con peso al nacer de 2.3 Kg. Al nacimiento presentó apnea e ictericia. Es la segunda de cuatro hermanas (fig. 11): dos de ellas fenotípicamente sanas y la tercera con un cuadro clínico similar al de la paciente (fig. 11, IV-9). Los progenitores eran clínicamente sanos, no consanguíneos; el padre tenía 26 años y la madre 24 años al nacimiento de la paciente. Un tío abuelo y dos tías por rama materna presentaban labio hendido y una de ellas, además, paladar hendido.

A los 22 meses de edad, el examen físico de la paciente reveló (fig. 12): talla de 75 cm., peso de 6.7 Kg., perímetro cefálico de 48 cm. e importante retardo psicomotor, ya que no sostenía la cabeza ni se sentaba sola. Había dolicocefalia; implantación difusa del cabello en la región frontal; pabellones auriculares de implantación baja con hélices hipoplásicas; boca de forma triangular con labio superior delgado e invertido y paladar alto.

El examen oftalmológico mostró microftalmía bilateral, microcórnea, nistagmo y coloboma del nervio óptico. En el ojo izquierdo había además uveítis y coriorretinitis.



12 Propositus.

La exploración cardíaca reveló impulso ventricular derecho en el área precordial, *thrill* y soplo sistólico en el segundo espacio intercostal izquierdo transmitido hacia la región subclavia izquierda y disminución del segundo ruido pulmonar.

Se observó marcada hiperflexión de codos, muñecas y dedos, así como línea simiana y clinodactilia bilaterales. Los dermatoglitos eran hipoplásicos, lo que impidió su identificación. En los miembros inferiores se encontró abducción, flexión de las caderas y rodillas y pie equino varo bilateral.

Los exámenes radiológicos mostraron aumento de los diámetros del cráneo con desproporción craneofacial. Se apreciaron marcadas impresiones digitales en la región parietooccipital. La sutura sagital era amplia. En el tórax se apreció moderada cardiomegalia debida a hipertrofia ventricular derecha. El tronco de la pulmonar era prominente. La edad ósea estaba muy retrasada, es decir, de 4 a 6 meses cuando la edad cronológica era de 23 meses.

El electrocardiograma reveló ritmo sinusal, eje frontal de -100 , signos de hipertrofia ventricular derecha y bloqueo incompleto de rama derecha.

CASO 2 (fig. 14, H^o 8). Es la hermana del caso 1, producto de embarazo a término, sin complicaciones. Peso al nacimiento, 2.5 Kg. A los 9 meses de edad el examen físico reveló (fig. 13): talla de 62.5 cm., peso de 4.3 Kg., perímetro cefálico de 42 cm.; importante retardo psicomotor; dolicocefalia con frente prominente; fontanela anterior moderadamente hipertensa; pabellones auriculares de implantación baja con hélice hipoplásica; labio y paladar hendidos completos y bilaterales. La exploración oftalmológica mostró coloboma bilateral del iris, la coroides y la retina. Se apreció papiledema incipiente. El examen cardíaco mostró estenosis pulmonar moderada. Los hallazgos en los miembros fueron similares a los descritos en el caso 1. Los rayos X mostraron marcada desproporción craneofacial, fontanela anterior amplia y calcificaciones en la silla turca. Se apreció cardiomegalia grado II con aumento del flujo circulatorio. La urografía excretora mostró ausencia del riñón y del uréter derechos.

Estudios citogenéticos

El cariotipo realizado con las técnicas ordinarias mostró que las dos niñas afectadas poseían un cromosoma Gp 1, por lo cual se realizó estudio citogenético en los padres y se estableció que la madre era portadora de una translocación del brazo corto de un cromosoma

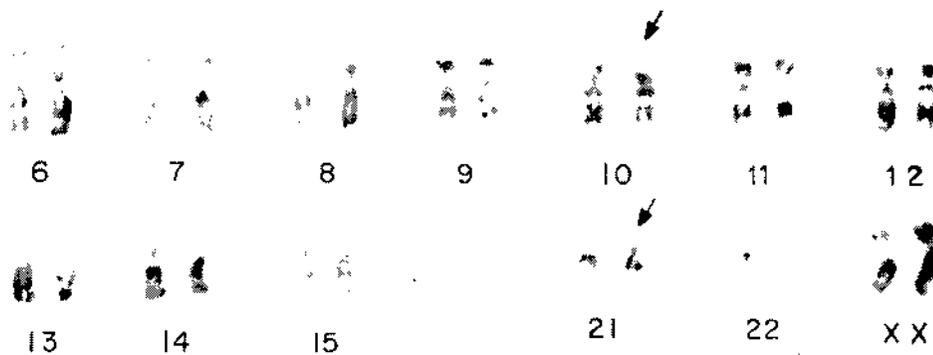


13. Caso 2. Hermana de la *propositus*.

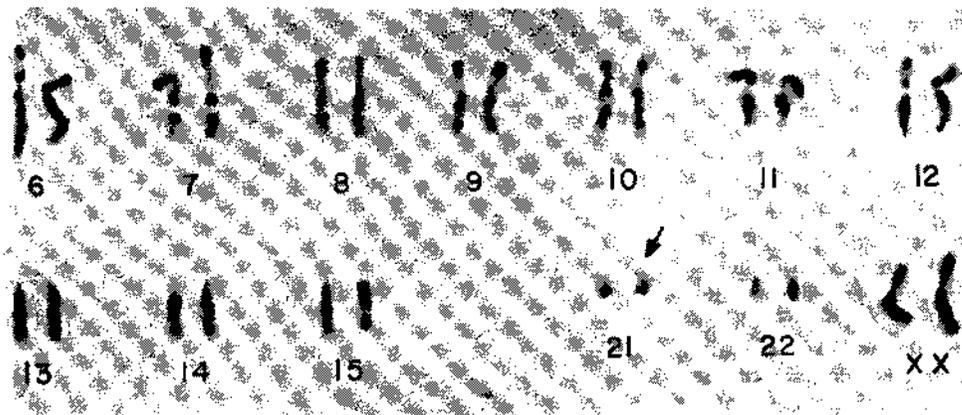
del grupo C al brazo corto de un cromosoma del grupo G. Las hermanas de las pacientes, clínicamente sanas, eran portadoras de translocación como la madre.

Se practicó estudio citogenético utilizando las técnicas de bandas y pudo demostrarse que la translocación ocurría entre el brazo corto del cromosoma 10 y el brazo corto del cromosoma 21 (fig. 14). De acuerdo a la nomenclatura de París,²⁰ esta translocación puede indicarse así: 46, XX, rep (10;21) (p11; p11) o de una manera más detallada: 46, XX, rep (10; 21) (10qter \rightarrow 10p11::21p11 \rightarrow 21pter; 21qter \rightarrow 21p11::10p11 \rightarrow 10pter).

Los cariotipos no balanceados de las pacientes (fig. 15) pueden describirse así: 46, XX, der(21), rep (10; 21) (p11; p11)mat. o más detalladamente:



14. Parte del cariotipo de la madre de la *propositus* que muestra los cromosomas 10p¹ y 21p¹ (bandas G).



15 Parte del cariotipo de la *propositus* con el cromosoma der(21) (bandas G).

46, XX, der(21), rcp(10; 21) (21qter → 21p11; 10p11 → 10pter)mat. y entonces, son trisómicas para el brazo corto del cromosoma 10.

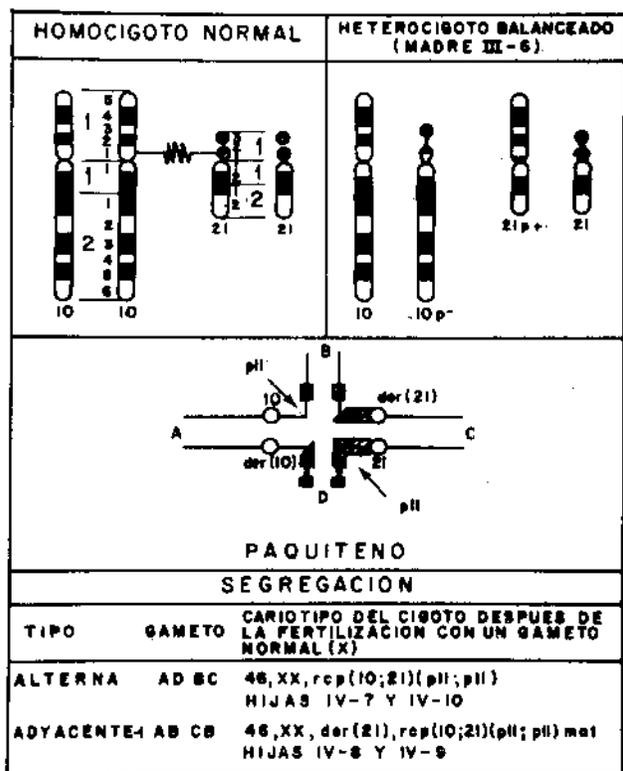
Discusión

La naturaleza del rearrreglo cromosómico sólo pudo establecerse en esta familia mediante la utilización de las técnicas de bandas. Los cariotipos no balanceados de las dos pacientes surgieron como resultado de una segregación adyacente-1 en la meiosis materna (fig. 16). Las alteraciones clínicas son debidas a la trisomía para el brazo corto del cromosoma 10 (tri-

somía 10p), ya que la monosomía de la pequeña región 1 del cromosoma 21 no produce alteraciones fenotípicas aparentes, dado que en esta región de los cromosomas acrocéntricos se encuentran localizados los genes que codifican para el rRNA³⁶ y estos genes son altamente redundantes.

El cuadro clínico de la trisomía 10p se caracteriza entonces por los siguientes hallazgos:

- Retardo psicomotor grave
- Hidrocefalia moderada con desproporción craneofacial
- Implantación baja de pabellones auriculares con hélice hipoplásica
- Coloboma ocular
- Malformación cardíaca: estenosis pulmonar
- Deformidad en flexión de los codos, las muñecas y los dedos
- Clinodactilia
- Línea simiana bilateral
- Dermatoglifos hipoplásicos
- Pie equino bilateral

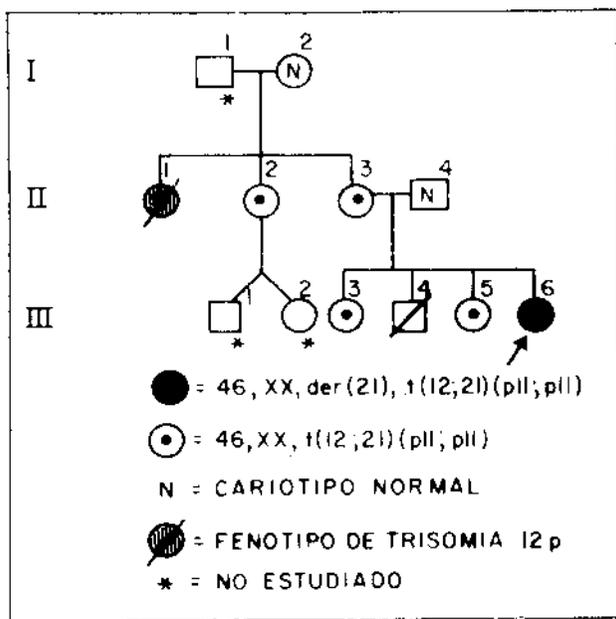


16 Origen y segregación de la translocación.

La presencia de labio y paladar hendidos en una de las pacientes puede explicarse como resultado de herencia multifactorial, ya que hay tres parientes maternos afectados y en estos casos de transmisión materna, como ha sido establecido por Armendares y Lisker³⁷ en población mexicana, el riesgo de recurrencia es aproximadamente de 7.4 por ciento.

SINDROME DE LA TRISOMIA 12p

CASO 1. Producto de cuarto embarazo a término y sin complicaciones. Peso al nacimiento, 4.1 Kg. Padres fenotípicamente sanos, no consanguíneos (fig. 17). La madre tenía 35 años y el padre 38 años al nacimiento de la paciente. A los 2 años 10 meses de edad, el examen físico reveló (fig. 18): talla de 91.2 cm. (percentila 50), peso de 13.8 Kg. (percentila 50), perímetro cefálico de 48.2 cm. (percentila 50), segmento superior de 51.0 cm., relación de segmentos de 1.26 (por debajo de la tercera percentila). La paciente presenta facies peculiar, aplanada, con mejillas prominentes; pliegues epicánticos bilaterales; implantación



17 Arbol genealógico.

irregular de las cejas; puente nasal ancho y aplanado, nariz corta; *filtrum* largo; labio inferior ancho, prominente y evertido; paladar alto y estrecho; porciones anteriores del maxilar superior y del inferior planas. Pabellones auriculares de implantación baja, con hélice doblada, antihélice prominente, concha profunda y antitrago moderadamente hipoplásico. En el lado izquierdo del tórax se apreció un pezón supernumerario (10 cm. por debajo del pezón normal) y en el lado derecho dos pezones supernumerarios (a 8.5 cm. y a 12 cm. por debajo del pezón normal). Las manos eran regordetas y presentaban hoyuelos profundos en el área de los nudillos. Había *genu valgum* bilateral, *pes planus* con *talus valgus* bilateral y los primeros ortejos se hallaban en dorsiflexión. La paciente presentaba hipotonía generalizada y marcado retardo mental (cociente intelectual: 29). La fundoscopia fue normal. La piel mostró hiperelasticidad y moderada queratosis generalizada. El examen de los dermatoglifos reveló línea simiana bilateral, cuenta total de crestas de 110, trirradio axial en posición r' , ángulo atd de 59° en la mano derecha y de 57° en la mano izquierda. El patrón de dermatoglifos en los dedos de la mano derecha, del primero al quinto dedos mostró remolino, asa radial, remolino, remolino, asa cubital. En la mano izquierda: asa cubital, asa cubital, asa radial, asa cubital, asa cubital.

El electroencefalograma mostró ondas paroxísticas de bajo voltaje, de 5 a 7 ciclos por segundo. El examen radiológico reveló edad ósea retardada, falanges distales terminadas en punta, ángulos iliaco y acetabular e índice iliaco dentro de límites normales. La urografía fue normal.

Otros exámenes de laboratorio estuvieron dentro de límites normales. El estudio de ciertos marcadores genéticos en la familia no proporcionó mayor información.

Un hermano de la *propositus* (fig. 17, III-4) falleció a los tres días de nacido. Tenía "cara redonda" y "orejas malformadas", pero se ignora la causa de la muerte.

Una tía materna de la *propositus* falleció a los tres años de edad. Exhibía notable retardo mental, no hablaba ni ca-

minaba. Por una fotografía (fig. 19) pueden establecerse datos fenotípicos comunes con la *propositus*: obesidad; facies aplanada; mejillas prominentes; pliegues epicánticos; implantación ancha e irregular de las cejas; puente nasal aplanado; nariz corta con narinas antevertidas y *filtrum* largo; labio inferior prominente y evertido; pabellones auriculares de implantación baja; manos regordetas con hoyuelos en la región de los nudillos.

El abuelo materno de la *propositus* nació en China y vino a México en 1911. No pudo ser examinado porque a la sazón radicaba en Pekín. Tres tías paternas de la paciente, según pudo establecerse por interrogatorio, tenían poli-mastia.

Estudios citogenéticos

El análisis cromosómico realizado con los procedimientos usuales reveló un número modal de 46 cromosomas pero sólo tres acrocéntricos normales del grupo G y un metacéntrico del tamaño de un F. Con el estudio de bandas G este cromosoma metacéntrico



18 *Propositus*.

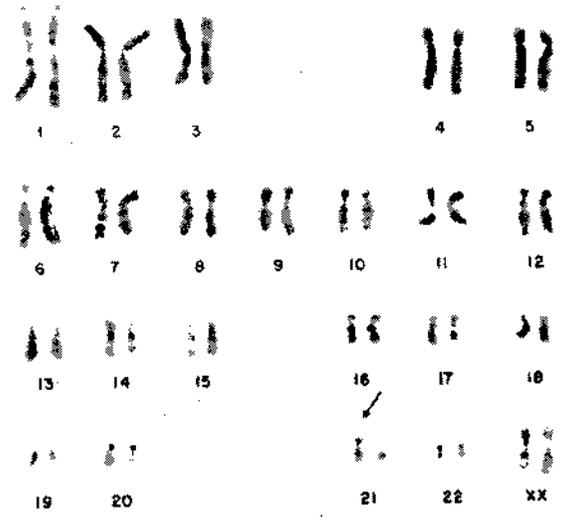


19 Tía materna de la *propositus* (fig. 17:H-1).

mostró un patrón asimétrico de bandas en cada uno de sus brazos, correspondiendo uno de ellos al patrón característico de un cromosoma número 21 (fig. 20).

El cariotipo del padre fue normal, pero en la madre aparecía un cromosoma del grupo C con morfología similar a la de uno del grupo D. Este cromosoma anormal pudo identificarse, con las técnicas de bandas, como un cromosoma No. 12 con deleción del brazo corto, el cual se había translocado a un cromosoma No. 21 (fig. 21). El cromosoma 12 delecionado no mostró claramente satélites, pero se encontró asociado con los cromosomas acrocéntricos, lo cual implica que la translocación es recíproca.

Según la nomenclatura de París²⁵ el cariotipo de la madre puede indicarse así: 46, XX, t(12; 21) (12qter → 12p11::21p11 → 21pter; 21qter → 21p11::12p11 → 12pter). La *propositus* tiene este cariotipo no balanceado: 46, XX, der(21), t(12; 21) (21qter → 21p11::12p11 → 12pter)mat. y es por tanto trisómica para el brazo corto del cromosoma 12. Las dos hermanas de la *propositus* y su tía materna, cuya descendencia no se estudió, eran igualmente portadoras de la translocación balanceada. La abuela materna



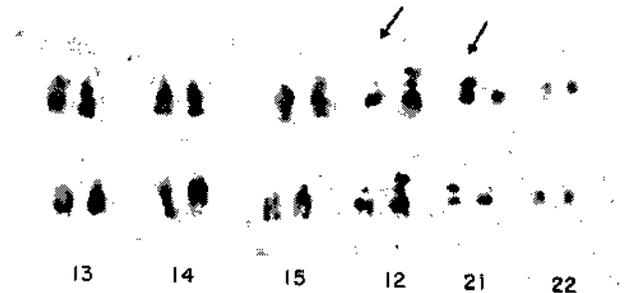
20 Cariotipo de la *propositus* que muestra el cromosoma der(21) (bandas G).

de la *propositus* tenía cariotipo normal. Como ya se mencionó, el abuelo materno vivía en China y no pudo estudiarse, pero se supuso portador de la translocación por tener dos de sus hijas portadoras.

La técnica de bandas C²⁴ reveló un patrón normal de heterocromatina constitutiva en la paciente y en las portadoras de translocación.

Discusión

Las técnicas de bandas cromosómicas permitieron establecer que la translocación que segrega en esta familia es una translocación entre los cromosomas 12 y 21. La translocación es recíproca, ya que los portadores heterocigotos son fenotípicamente sanos y el cromosoma 12 delecionado se encontró asociado con los cromosomas acrocéntricos. El cariotipo no balanceado observado en la *propositus* es el resultado de una segregación adyacente-1 en la meiosis materna (fig. 22) y el cuadro clínico que presenta se debe a la trisomía del



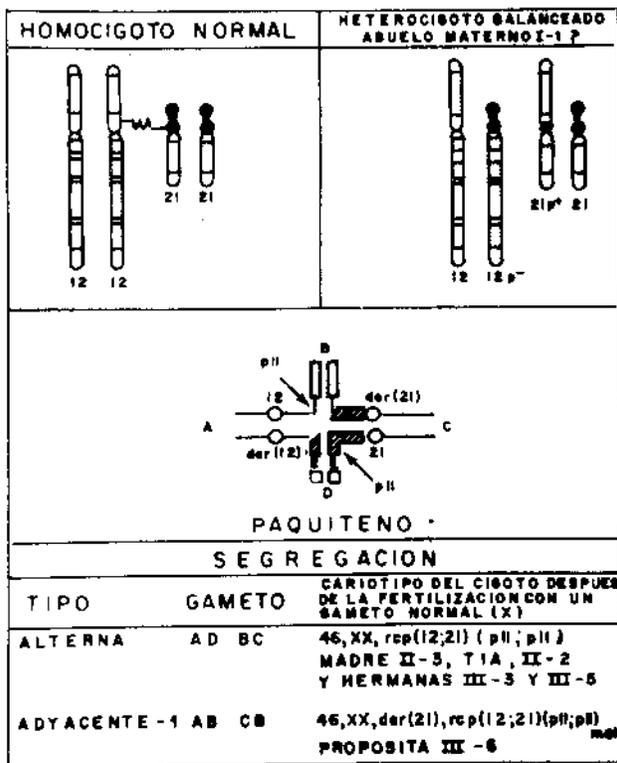
21 Parte del cariotipo de la madre de la *propositus* que muestra la translocación 12p; 21p⁻ (bandas G).

brazo corto del cromosoma 12 (región 1, bandas 1 a 3), ya que la monosomía de la pequeña región 1 del cromosoma 21 no produce alteraciones fenotípicas aparentes.³⁶

La paciente y su tía materna tienen entonces el cuadro clínico de la trisomía 12p "pura", el cual se puede integrar en forma definitiva comparando los hallazgos presentados con los de los otros casos recientemente publicados (cuadro 3).³⁸⁻⁴⁰ Este cuadro se caracteriza por:

- Grave retardo psicomotor
- Facies peculiar, aplanada con mejillas prominentes
- Pliegues epicánticos
- Implantación amplia e irregular de las cejas
- Puente nasal aplanado con nariz corta y estrecha
- Ventanas nasales antevertidas y *filtrum* largo
- Labio inferior prominente y evertido
- Pabellones auriculares de implantación baja con hélice doblada, antihélice prominente y concha profunda
- Dedos en "espada" con falanges distales terminadas en punta y acortamiento del quinto dedo
- Genu valgum* bilateral
- Hipotonía e hiporreflexia generalizadas
- Edad ósea retardada y disrítmica
- Línea simiana o su equivalente y trirradio axial distal.

La polimastia observada en la *propositus* pudo deberse a herencia autosómica dominante⁴¹ con no penetrancia en el padre, dado que tres tías paternas la presentaban.



22 Origen y segregación de la translocación.

Cuadro 3 Signos clínicos en los casos publicados de trisomía 12p

Signos clínicos	Autores			
	Armendares y col. ⁷	Fryns y col. ³⁸	Rehore y col. ⁴⁰	Uchida y col. ³⁸
Sexo del paciente	F	M	M	M
Facies peculiar con mejillas prominentes	+	+	+	+
Hipertelorismo	+	+	+	+
Epicanto	+	+	+	+
Implantación irregular de las cejas	+			+
Nariz corta y puente nasal deprimido	+	+	+	+
<i>Filtrum</i> largo	+	+	+	+
Labio inferior evertido	+		+	+
Antihélice prominente	+	+	+	+
Micrognatia	+	+	+	+
Cuello corto	+	+	+	+
<i>Genu valgum</i>	+			+
Hipotonía e hiporreflexia	+	+	+	+
Grave retardo mental	+	+	+	+
Edad ósea retardada	+	+	+	+
Línea simiana y trirradio axial distal	+	+	+	+

Desde el punto de vista de consejo genético, el estudio cromosómico en esta familia tiene importantes implicaciones, dado que dos hermanas de la *propositus* y una tía materna eran portadoras de la translocación, y por lo tanto tenían, como la madre de la *propositus*, alto riesgo genético de procrear hijos con constitución cromosómica no balanceada.

El estudio de los síndromes cromosómicos con las técnicas de bandas ha permitido, por otra parte, precisar la localización de genes específicos en los cromosomas. Así, por ejemplo, se ha corroborado la localización del gen que codifica para la deshidrogenasa láctica B en el cromosoma 12 y se ha podido precisar que este gen está localizado en el brazo corto del cromosoma, ya que se ha observado aumento de la actividad de esa enzima en los casos de trisomía para el brazo corto,⁴⁰ y disminución de su actividad en los casos de monosomía del brazo corto del cromosoma 12.⁴²

REFERENCIAS

1. Armendares, S.: *On the inheritance of craniostenosis. Study of thirteen families.* J. Gen. Hum. 18:121, 1970.
2. Cantú, J. M.; Buentello, L. y Armendares, S.: *Trisomie Cp: Un nouveau syndrome.* Ann. Génét. 14:177, 1971.

3. Armendares, S.; Buentello, L. y Frenk, S.: *Two male sibs with uterus and Fallopian tubes. A rare probably inherited disorder.* Clin. Genet. 4:291, 1973.
4. Cantú, J. M.; Hernández, A.; Larracilla, J.; Trejo, A. y Macotela-Ruiz, F.: *A new X-linked recessive disorder with dwarfism, cerebral atrophy and generalized keratosis follicularis.* J. Pediat. 84:564, 1974.
5. Armendares, S.; Antillón, F.; Del Castillo, V. y Jiménez, M.: *A newly recognized inherited syndrome of dwarfism, craniosynostosis, retinitis pigmentosa and multiple congenital malformations.* J. Pediat. 85:872, 1974.
6. Cantú, J. M.; Salamanca, F.; Buentello, L.; Carnevale, A. y Armendares, S.: *The 10p trisomy. A report of two cases due to a familial translocation t(10; 21) (p11; p11).* Ann. Génét. 18:5, 1975.
7. Armendares, S.; Salamanca, F.; Nava, S.; Ramírez, S. y Cantú, J. M.: *The 12p trisomy syndrome.* Ann. Génét. 18: 89, 1975.
8. Armendares, S.; Salamanca, F.; Cantú, J. M.; Del Castillo, V.; Nava, S.; Domínguez de la Piedra, E.; Cortés-Gallegos, A.; Cervantes, C. y Parra, A.: *Familial true hermaphroditism in three siblings. Clinical, cytogenetic, histological and hormonal studies.* Humangenetik 29:99, 1975.
9. Salamanca, F. y Armendares, S.: *Identification of isochromosome 17 in a girl with mental retardation and congenital malformations.* Ann. Génét. 18:235, 1975.
10. Armendares, S.; Salamanca, F.; Buentello, L.; Sánchez, J.; Nava, S. y Cantú, J. M.: *Experiencia de diez años de trabajo de un laboratorio de citogenética médica.* Rev. Invest. Clin. (Méx.) 28:113, 1976.
11. Duke-Elder, S.: *System of ophthalmology.* San Luis, The C. V. Mosby Co. Vol. 10, 1967.
12. Morillo-Cucci, G. y German, J.: *Males with an uterus and Fallopian tubes, a rare disorder of sexual development.* Birth Defects-Original Article Series. X(VII), p. 229, 1971.
13. Nilson, O.: *Hernia uteri inguinalis beins Manne.* Acta Chir. Scand. 83:231, 1939.
14. Young, D.: *Hernia uteri inguinalis in the male.* J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 58:830, 1951.
15. Diniz Filho, O. y Ribeiro, A.: *Hernia inguinal do utero no homem.* Hospital (Rio de J.) 63:229, 1963.
16. Fraro, J.; Viana de Paula, A. y Franca, C. D.: *Hernia inguinal do utero no homem.* Hospital (Rio de J.) 67:211, 1965.
17. Binns, J. H. y Cross, R. M.: *Hernia uteri inguinale in a male.* Brit. J. Surg. 54:571, 1967.
18. Von Seemen, H.: *Pseudohermaphroditismus masculinus internus-kryptorchismus-hernia inguinalis congenita.* Bruns' Beitr. Klin. Chir. 141:370, 1927.
19. Lenz, W.: *Persistenz des Oviductes beim Mann (Pseudohermaphroditismus masculinus internus, inbulärer Hermaphroditismus).* Hum. Genet. 3:390, 1954.
20. Brook, C. G. D.; Wagner, H.; Zachmann, M.; Prader, A.; Armendares, S.; Frenk, S.; Alemán, P.; Najjar, S. S.; Slim, M. S.; Genton, N. y Bozic, C.: *Familial occurrence of persistent Müllerian structures in otherwise normal males.* Brit. Med. J. 1:771, 1973.
21. Güell-González, J. R.; Paramio-Ruibal, A. y Delgado-Morales, B.: *Pseudohermafroditismo masculino con genitales internos bisexuales. Reporte de dos hermanos.* Rev. cubana Pediat. 43:579, 1971.
22. Jost, A.: *Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Role des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique.* Arch. Anat. Microscop. Morphol. Exptl. 36:271, 1947.
23. Elger, W.: *Die Rolle des fetalen Androgene in der Sexualdifferenzierung des Kaninchens und ihre Abgrenzung gegen andere hormonale und somatische Faktoren durch Anwendung eines starken Antiandrogens.* Arch. Anat. Microscop. Morphol. Exptl. 55:657, 1966.
24. Josso, N.: *Evolution of the Müllerian-inhibiting activity of the human testis.* Biol. Neonat. 20:368, 1972.
25. Josso, N.: *Inhibiting activity of the bovine foetal testis on the rat Müllerian duct in vitro. Comparative activity of seminiferous tubules and interstitial tissue.* Acta Paediat. Scand. 62:89, 1973.
26. Josso N.: *Permeability of membranes to the Müllerian-inhibiting substance synthesized by the human fetal testis in vitro: a clue to its biochemical nature.* J. Clin. Endocr. Metab. 34:265, 1972.
27. Caspersson, T.; Farber, S.; Folley, G. E.; Judynowski, J.; Modest, F. J.; Simonsson, E.; Wagh, W. y Zech, L.: *Chemical differentiation along metaphase chromosomes.* Exp. Cell Res. 49:219, 1968.
28. Salamanca, F.; Guzmán, M.; Barbosa, E. y Martínez, I.: *A new fluorescent compound for cytogenetic studies.* Ann. Génét. 15:127, 1972.
29. Sumner, A. T.; Evans, H. J. y Buckland, R. A.: *New technique for distinguishing between human chromosomes.* Nature New Biol. 232:31, 1971.
30. Dutrillaux, B. y Lejeune, J.: *Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain.* C.R. Acad. Sci. Paris 272: 2638, 1971.
31. Scabright, M.: *The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromosomes of man.* Chromosoma 36:204, 1972.
32. Arrighi, F. E. y Hsu, T. C.: *Localization of heterochromatin in human chromosomes.* Cytogenetics 10:81, 1971.
33. Moorhead, P. S.; Nowell, P. C.; Mellman, W. J.; Battips, D. M. y Hungerford, D. A.: *Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood.* Exp. Cell Res. 20:613, 1960.
34. Salamanca, F. y Armendares, S.: *C bands in human metaphase chromosomes treated by barium hydroxide.* Ann. Génét. 17:135, 1974.
35. Paris Conference (1971): *Standardization in human cytogenetics.* Cytogenetics 11:313, 1972.
36. Henderson, A. S.; Watburton, D. y Atwood, K. C.: *Location of ribosomal RNA in the human chromosome complement.* Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 69:3394, 1972.
37. Armendares, S. y Lisker, R.: *Análisis genético de labio y paladar hendidos y paladar hendido solo. Estudio en una población mexicana.* Rev. Invest. Clin. (Méx.) 26:317, 1974.
38. Uchida, I. y Lin, C. C.: *Identification of partial 12 trisomy by quinacrine fluorescence.* J. Pediat. 82:269, 1973.
39. Fryns, J. P.; Van der Berghe, H.; Van Herk, G. y Cassiman, J. J.: *Trisomy 12p due to familial t(12p; Gq+) translocation.* Humangenetik 24:247, 1974.
40. Rethoré, M. O.; Kaplan, J. C.; Junien, C.; Cruveiller, J.; Dutrillaux, B.; Aurias, A.; Carpentier, S.; Lafourcade, J. y Lejeune, J.: *Augmentation de l'activité de la LDH-B chez un garçon trisomique 12p par malsegrégation d'une translocation maternelle t(12; 14) (q12; p11).* Ann. Génét. 18: 81, 1975.
41. McKusick, V.: *Herencia mendeliana en el hombre.* México, La Prensa Médica Mexicana, 1977.
42. Mayeda, K.; Weiss, L.; Lindahl, R. y Dully, M.: *Localization of the human lactate dehydrogenase B gene on the short arm of chromosome 12.* Amer. J. Hum. Genet. 26:59, 1974.