

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



“INCIDENCIA DE NIÑOS CON TRASTORNOS GENETICOS, ALGUNOS DE ELLOS DEMOSTRABLES CROMOSOMICAMENTE, HIJOS DE MADRES DE 35 AÑOS EN ADELANTE; ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT EN LOS AÑOS 1969 Y 1970”

ROBERTO FELIPE MIRANDA

GUATEMALA, JUNIO DE 1974.

PLAN DE TESIS

1.	INTRODUCCION	1
2.	ELEMENTOS DE CITOGENETICA	3
	a) La célula	
	b) División celular	
	c) Cromosomas	
	d) Anomalías en la dotación cromosómica	
	e) Enfermedades genéticas	
	f) Técnicas de diagnóstico	
3.	REVISION DE LOS CASOS ENCONTRADOS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT, 1969-1970	25
4.	DISCUSION	31
5.	RESUMEN	33
6.	CONCLUSIONES	35
7.	RECOMENDACIONES	37
8.	BIBLIOGRAFIA	39

1. INTRODUCCION

Al seleccionar este tema de tesis, lo hice con el entusiasmo de saber algo más sobre las enfermedades genéticas y con la duda de cuán frecuentes son en nuestra comunidad ya que por su naturaleza, no hay estudios en nuestro medio que nos informen de la magnitud y alcance de estos problemas, que sin lugar a dudas vienen a constituir una amenaza para los individuos afectados y la comunidad donde se desarrollan.

El trabajo consiste en una revisión de dos años, de niños recién nacidos a quienes se les hizo diagnóstico de una u otra anomalía congénita, en la sala de partos del Hospital Roosevelt. Dicha revisión comprende los años 1969 y 1970 y fue realizada gracias a la colaboración de la Sección de Estadística y el Departamento de Registros Médicos de ese centro hospitalario.

Dicho trabajo comprende también una descripción de las enfermedades más frecuentes e incluye los conceptos de citogenética que consideré de importancia para la mejor comprensión del tema.

Espero aportar con mi tesis, el inicio de futuros estudios que ayuden a mejorar las técnicas de diagnóstico y el interés por los clínicos, para prestar a nuestra sociedad un mejor servicio y una mejor orientación en este tipo de problemas.

2. ELEMENTOS DE CITOGENETICA

a) LA CELULA

Todas las células del organismo provienen de la unión entre dos gametos, espermatozoo y óvulo, que se conjugan en el momento de la concepción para formar el huevo o cigoto. En sucesivas generaciones, la primitiva célula se multiplica innumerables veces originando diversas líneas celulares con diferente forma y función que se agrupan configurando estructuras, cada cual con su peculiar finalidad en la armonía del organismo.

Siendo la célula la unidad básica del organismo, revisaremos algunos aspectos de su estructura y función.

1. Membrana celular, esta permite el paso de las sustancias necesarias para su nutrición, los desechos y sus productos elaborados.

2. El citoplasma que se encuentra minado de múltiples corpúsculos que mantienen las exigencias vitales de la célula. Entre estos, podemos mencionar los siguientes:

- A. Retículo endoplásmico, que está constituido por una red de cavidades limitadas por una membrana, las cavidades son túbulos finos o vesículas en cuyas membranas se encuentran sistemas enzimáticos relacionados con la síntesis de lípidos, colesterol y ácidos grasos.

- B. En ciertas zonas del retículo endoplásmico se encuentran unas partículas hasta de 25 unidades Armstrong de diámetro; son los Ribosomas, partículas formadas por ARN y proteínas que desempeñan un importante papel en la biosíntesis de proteína.

- C. Mitocondrias que son partículas alargadas de cerca de una micra de diámetro por cinco a siete micras de largo, formadas por una doble pared cuya hoja interna se pliega para formar crestas extendidas como láminas en el interior de la partícula. Las mitocondrias contienen una gran cantidad de enzimas unidas a las

membranas, dicho sistema enzimático está relacionado con el transporte de electrones y la fijación de energía, por lo tanto es en estos corpúsculos donde se desarrollan los diferentes ciclos metabólicos.

D. Aparato de Golgi, red parecida al retículo endoplásmico, parece concentrar y canalizar los diversos materiales formados en otras partes de la célula.

3. El núcleo se halla inmerso en el citoplasma, su membrana muestra múltiples poros y su misión es el control sobre toda la célula. En el interior del núcleo hay una sustancia llamada Cromatina que fuera de la división celular aparece a primera vista como masas irregulares sin una disposición concreta. Cuando la célula se divide adquiere una forma ordenada. La cromatina amorfa se condensa en una serie de formaciones bien evidentes en número constante para cada especie y es a lo que se llama cromosomas.

Cada cromosoma es una larga cadena de ácido Desoxirribonucleico (DNA) que tiene forma de escalera en la que las piezas laterales se componen de Desoxirribosa y Fosfato y los peldaños los forman cuatro bases de nucleótido: Citosina, Guanina, Adenina y Timina. Dicha escalera adopta un giro en doble hélice como una escalera en caracol, cada peldaño está formado por dos bases: Citosina-Guanina y Timina-Adenina. El orden en que se suceden los peldaños pueden ser infinitamente variado y las posibilidades de ordenación de un cromosoma son increíbles. Esta variedad de secuencias marca el camino a las células para llevar a cabo el desarrollo corporal, su función en los órganos de que forman parte, así como la continuidad de su actividad en sus descendientes.

Podemos imaginar entonces que un segmento de la cadena se relaciona con un efecto concreto. Parece ser cierto que la cadena de DNA está subdividida en porciones y que cada una de estas porciones va ligada a una actividad particular o a un producto de la célula. Cada segmento de secuencias relacionado con una función específica se denomina GEN. Cada cromosoma contiene pues, múltiples segmentos o genes.

La célula del organismo contiene 46 cromosomas que se aparejan en 23 pares, 22 de estos son iguales en varones y hembras y se denominan autosomas, la pareja restante se compone de los cromosomas sexuales o genosomas y es diferente en varones y hembras. La mujer posee un par idéntico de cromosomas los cuales son XX. En el varón no son iguales, uno de ellos es X pero el otro es denominado Y, por lo tanto, el varón es XY.

Los cromosomas autosómicos se dividen en grupos del A al G que sumados a los cromosomas sexuales da el Cariotipo.

Los conocimientos sobre qué cromosoma rige una determinada actividad celular son escasos, e igualmente se sabe muy poco sobre la localización de cada gen (locus genis) a lo largo de los cromosomas; sin embargo, cuando decimos que un gen reside en un par cromosómico, significa que cada cromosoma de la pareja contiene el gen. Al igual que cada cromosoma tiene su duplicado, cada segmento de este cromosoma tiene su doble, su alelo en el otro cromosoma. Los pares iguales se llaman cromosomas homólogos y el conjunto de sus genes constituyen un par de alelos.

En algún punto de un autosoma, por ejemplo, hay un gen que determina el color de los ojos. En su pareja homóloga existe uno con idéntica finalidad. Los dos pueden ponerse de acuerdo para que las células del ojo que se desarrollan elaboren un pigmento determinado, si existe esta concordancia de los genes se dice que el individuo es homocigoto para este gen. Pero puede ocurrir que estén en desacuerdo, entonces se dice que el individuo es heterocigoto para la característica en consideración. Si uno de los genes discordantes adquiere prioridad y domina al otro se denomina Gen dominante sobre su alelo que por ser menos fuerte y dominado se denomina recesivo.

Cuando un gen está desparejado o por algún motivo su alelo falta, el individuo es hemicigoto para dicho gen y éste naturalmente ejerce un dominio indiscutible.

b) DIVISION CELULAR

1. MEIOSIS

En las especies con reproducción sexual, cuando el espermatozoo y el óvulo se unen en el momento de la concepción, empieza su existencia un nuevo individuo. La unión de los gametos da lugar al cigoto. El cigoto es la primera de las innumerables células que por divisiones repetidas constituirán el nuevo individuo. La primera célula debe llevar incorporado en código genético que transmitirá a las incontables generaciones a que dará lugar.

Todas las células somáticas del organismo poseen 46 cromosomas, como ya se dijo, y naturalmente, si una célula con esta constitución se uniera a otra semejante resultaría un cigoto con 92 cromosomas. Para conseguir un nuevo individuo con 46 cromosomas el número de estos en el óvulo y el espermatozoide debe reducirse a la mitad; así sucede en la división reductora o Meiosis.

En las primeras fases de la división meiótica inicial, los cromosomas se hacen densos y se disponen paralelamente cada par, en esta fase de CIGOTENO estos pares se aproximan hasta estar de costado. Una vez apareados, cada cromosoma sufre un proceso de replicación de manera que queda formado por dos cromátides unidas por un punto que se llama CENTROMERO, pero sigue siendo un solo cromosoma. Con esta variación entra en la fase de PAQUITENO. En el curso del paquiteno, los cromosomas se tornan más densos y se acortan mientras permanecen estrechamente adosados. Un cromosoma de cada par deriva de uno de los progenitores del individuo cuyas células gonadales se están dividiendo para formar espermatozoides u óvulos.

La fase siguiente es la más importante, la que induce la variedad permanente dentro de las especies, las infinitas combinaciones y disposiciones de los genes, la amplitud o la incapacidad en la lucha para la existencia y el desarrollo selectivo, es la etapa de DIPLOTENO y DIACINESIS. En este momento se produce un intercambio de material de un cromosoma a otro, se producen fisuras a lo largo de las cromátides entrelazadas y yuxtapuestas y

en puntos de contacto llamados quiasmas tiene lugar el fenómeno de crossing over o entrecruzamiento. En la próxima etapa llamada METAFASE es una mezcla de genes paternos y maternos, cada cromosoma posee una nueva ordenación de genes, una combinación que previamente no había existido y que no se repetirá en muchos años de evolución. En la metafase cada cromosoma se alinea a lo largo del plano de división celular frente a su compañero homólogo.

Del polo de cada nueva célula brotan unos filamentos que se unen a los centrómeros de cada cromosoma. Son las fibras del huso. A continuación las fibras del huso se contraen y los cromosomas se retraen hacia cada célula nueva. Esta migración se conoce como ANAFASE. En este momento tenemos dos células nuevas a partir de la célula gonadal; cada nueva célula tiene la mitad de los cromosomas presentes en la célula original y cada cromosoma tiene una mezcla de genes procedentes de los dos linajes.

En la segunda división meiótica cada célula de estas desarrolla un nuevo ciclo antes de convertirse en gameto.

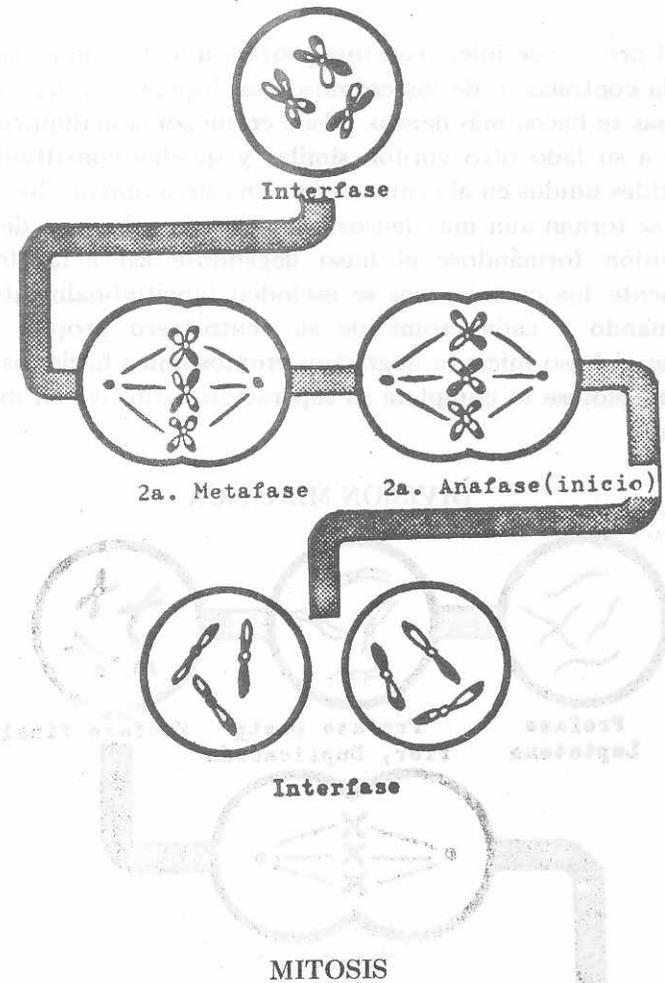
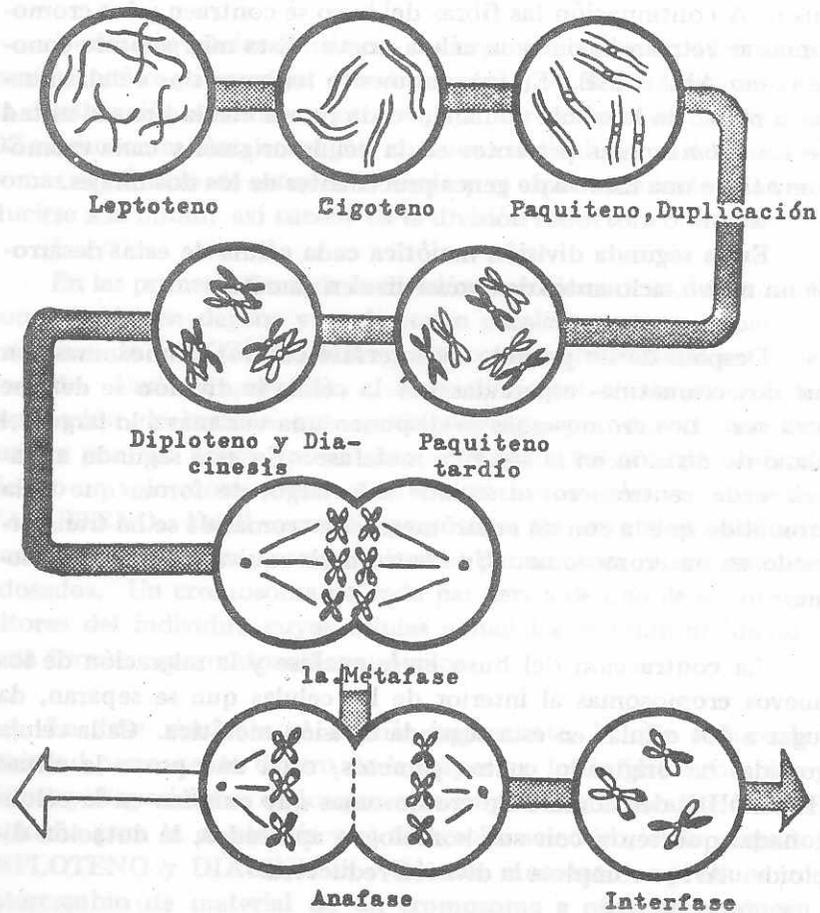
Después de un período de interfase con los cromosomas con sus dos cromátides esparcidas por la célula la división se detiene otra vez. Los cromosomas se disponen una vez más a lo largo del plano de división en la segunda metafase. En esta segunda metafase cada centrómero se escinde a lo largo, de forma que cada cromátide queda con un centrómero. La cromátide se ha transformado en un cromosoma. Un centrómero equivale a un cromosoma.

La contracción del huso en la anafase y la migración de los nuevos cromosomas al interior de las células que se separan, da lugar a dos células en esta segunda división meiótica. Cada célula gonadal ha originado cuatro gametos, cada uno posee la mitad HAPLOIDE del número de cromosomas que existían en la célula gonadal que tenía con sus homólogos apareados, la dotación diploide. Así se completa la división reductora.

Hay una pequeña variante entre lo que sucede al varón y lo

que sucede a la hembra, y es que, en el varón cada gameto se transforma en el espermatozoide pero en la mujer un gameto se desarrolla a expensas de los otros tres, reducidos a meros núcleos que reciben el nombre de corpúsculos polares. Sólo queda un óvulo triunfante.

PRIMERA DIVISION MEIOTICA

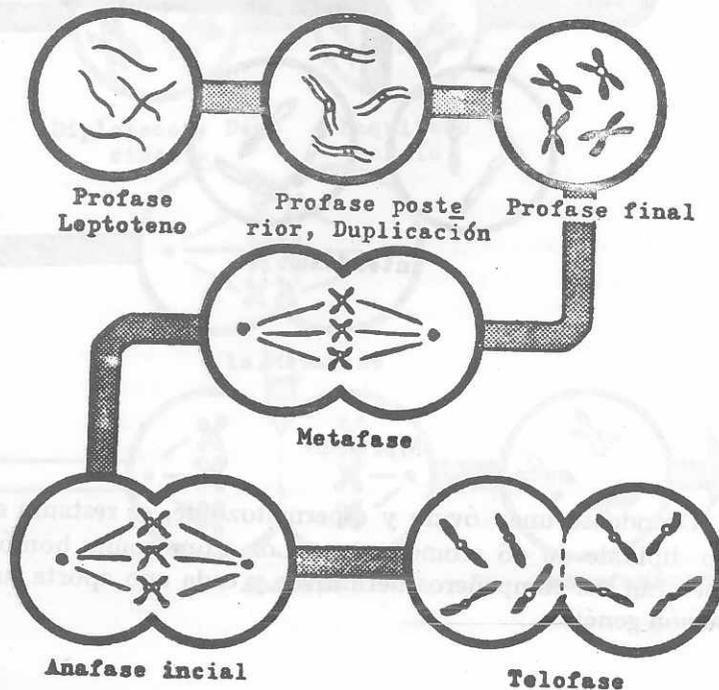


Cuando se unen óvulo y espermatozoide, se restaura el número diploide de 46 cromosomas. Los cromosomas homólogos encuentran sus compañeros definitivos y cada uno aporta su contribución genética.

El cigoto a dividirse innumerables veces originando millones y millones de células, pero el código genético queda preservado y se transmite de una generación a otra. Todas las células procedentes de esta primera división del cigoto en evolución reciben 46 cromosomas. Es la división mitótica que a continuación se expone.

El proceso se inicia con una profase o leptoteno en la que se inicia la contracción de los cromosomas dispersos. Luego los cromosomas se hacen más densos. Cada cromosoma se duplica apareciendo a su lado otro cordón similar y quedan constituidos dos cromátides unidos en el centrómero. En este momento los cromosomas se tornan aún más densos y se disponen a lo largo del plano de división formándose el huso llegándose así a la Metafase. Igualmente los centrómeros se escinden longitudinalmente proporcionando a cada cromátide su centrómero propio. En la Anafase el huso inicia la migración cromosómica hacia los polos, y en la Telofase se completa su separación definitiva en dos células hijas.

DIVISION MEIOTICA



d) ANOMALIAS EN LA DOTACION CROMOSOMICA

El hecho de encontrar una dotación normal de 23 pares de cromosomas, no significa que la dotación cromosómica sea necesariamente normal, ya que puede haber desviaciones de la normalidad en la estructura de los mismos cromosomas sin que su número se modifique, podemos tener, por consiguiente, euploides con variaciones estructurales de los cromosomas dentro del número diploide normal, o triploidias, tetraploidias e incluso hexaploidias de cromosomas de estructura normal.

Alteraciones estructurales en los cromosomas sin modificación en el número de ellos.

1. Inversión

El cromosoma puede romperse transversalmente y los fragmentos acoplarse de nuevo pero en forma distinta, lo que sucede en este fenómeno es que la ordenación genética se altera.

Hay dos tipos de inversión: a) paracéntrica y b) pericéntrica. En la primera el centrómero no se altera, mientras que en la segunda se altera la posición del centrómero.

2. Deleción

Puede suceder que un fragmento de un cromosoma se rompa y se pierda; con lo que disminuye su carga genética. La pérdida de un fragmento diminuto o de unos pocos genes puede ocasionar defectos graves. De este fenómeno pueden haber muchas variantes.

3. Translocación

Este fenómeno consiste en que roto un cromosoma, ese fragmento necesita adherirse a otro cromosoma que también haya sufrido ruptura de uno de sus brazos y viceversa. Cuando los cromosomas son homólogos se habla de translocación entre homólogos, pero este fenómeno puede darse entre cromosomas distin-

4. No disyunción

Es la no separación de dos cromosomas homólogos. Entonces las células resultantes de esta división serán, una trisómica y otra monosómica para ese cromosoma. Se habla de no disyunción primaria cuando sucede en la primera división celular de la meiosis y de no disyunción secundaria cuando sucede en la división mitótica en la que una de las células germinales es trisómica.

e) ENFERMEDADES GENÉTICAS

Para una mejor comprensión, me permitiré dividir las enfermedades en tres grupos, así:

1. Enfermedades producidas por anomalías autosómicas, siendo las más frecuentes las siguientes:

Síndrome de Down (mongolismo)

Síndrome de trisomía D

Síndrome de trisomía E

Síndrome del Maullido del gato.

2. Enfermedades producidas por trastornos de los cromosomas sexuales:

Síndrome de Turner XO

Síndrome de feminización testicular

Polisomía X

Síndrome de Klinefelter

Estados intermedios.

3. Otras (algunas sólo serán mencionadas, más no me ocuparé de ellas en vista de lo amplio del tema):

Anencefalia

Hidrocefalia

Síndrome de Klippel Feil

Labio leporino

Acondroplasias, etc.

Síndrome de Down o trisomía 21

Enfermedad que se caracteriza por retraso mental acompañado de diferentes manifestaciones de trastornos del crecimiento del esqueleto, especialmente del cráneo y huesos largos. También suele haber signos de desarrollo defectuoso de otros tejidos. El desarrollo anómalo del cráneo es el causante de la facies característica. La circunferencia de la cabeza es menor que la normal, la cabeza tiende a adquirir forma aplanada en su parte anterior y posterior. El oído externo suele ser pequeño y pueden existir anomalías cartilaginosas, la lengua generalmente hace protrusión como consecuencia de la pequeñez de la cavidad bucal e hipoplasia mandibular. Su superficie puede estar fisurada y llena de surcos (lengua escrotal). El cuello es corto y ancho. Las extremidades están acortadas especialmente las falanges, de modo que las manos y los pies acostumbran ser anchos, planos y cuadradas, el patrón de líneas dérmicas de las manos y los pies es con frecuencia anormal. Las alteraciones en la pelvis ósea se pueden demostrar radiográficamente y consisten en iliones anchos, ángulos cotiloideos pequeños e isquiones alargados. Las anomalías cardíacas son frecuentes lo mismo que la atresia duodenal, los genitales están poco desarrollados y está retrasada la aparición de los caracteres sexuales secundarios y es frecuente la incidencia de leucemia.

Los signos precoces más frecuentes son facies típica, cara plana, ojos situados oblicuamente, gruesos pliegues epicánticos, labios gruesos y fisurados, nariz pequeña, macroglosia, hipotonía generalizada y alteraciones dermatológicas.

Cromosómicamente hablando, existen diversas variaciones o variedades de mongolismo. Hay mongolismo con trisomía 21. Existe mongolismo debido a una formación de un isocromosoma de ambos brazos largos del cromosoma 21.

Síndrome de Trisomía D o Síndrome de Patau

En esta enfermedad el niño es flaco, frágil, pequeño y microcéfalo. Pueden haber alteraciones debidas al cuero cabelludo al cráneo e invariablemente existe labio leporino o fisura palatina, también son frecuentes la microftalmia o anoftalmia, así como también lo son los hemangiomas capilares difusos. Con mucha frecuencia se encuentran unos dedos rudimentarios en las manos y en los pies. Los dedos a menudo aparecen fijos en flexión. La apariencia global del niño es inconfundible. Es habitual que existan alteraciones cardíacas congénitas siendo la más corriente un defecto ventricular septal pero también lo es la dextrocardia, también puede haber hidronefrosis, quistes renales, lobulación anormal de los pulmones, útero septal y bazos supernumerarios. En pacientes que sobreviven un año o dos, la hemoglobina fetal F persiste incluso durante el tiempo en que ya debería de desaparecer. Los pliegues palmares simianos se encuentran con mucha frecuencia. En el área correspondiente a la eminencia tenar en la planta del pie pueden existir un arco fibular o peroneo en forma de S. Estos niños viven tan sólo unos pocos días pero algunos en forma aislada viven dos o tres años.

En la autopsia se pueden encontrar anomalías como desarrollo anormal de la región frontal del cerebro y de los lóbulos olfatorios. El cuerpo calloso con frecuencia es inexistente y puede haber también hipoplasia del cerebelo.

Desde el punto de vista cromosómico se observa una trisomía en los cromosomas del grupo D no sabiéndose en cuál de ellos, debido a que estos pares no pueden distinguirse por su forma y tamaño.

Síndrome de trisomía E

Enfermedad que se caracteriza por graves malformaciones del sistema nervioso central, por ejemplo, mielomeningocele, cetocefalia, hidrocefalia o microcefalia.

El occipital es prominente y las orejas están en una situación

baja y malformada. El mentón retrocedido, pero los ojos hacen protrusión. La rigidez que estos niños presentan es uno de los signos más llamativos. Sus miembros permanecen en flexión al extremo que casi no pueden moverlos. Los dedos están flexionados a partir de las articulaciones metacarpofalángicas y se hallan fijados rígidamente a través de la palma. El dedo índice está muy desviado hacia el lado cubital cruzándose sobre el tercer dedo.

Los pies son muy curiosos. El dedo grueso es corto y se encuentra en dorsiflexión. La planta del pie puede ser convexa y el talón prominente. También pueden existir otras malformaciones. El esternón está acostado. Habitualmente aparecen malformaciones renales y cardíacas. El divertículo de Meckel es frecuente. Muy a menudo pueden hallarse hernias inguinales, lumbares y umbilicales. El trirradio axial se halla en una posición muy distal. Pueden tener sindactilia también.

Síndrome del maullido del gato

Llamado *maladie du cri du chat*. Los niños que padecen esta enfermedad pueden sobrevivir perfectamente y presentan al menos en su primera infancia, un cuadro muy distinguible. Tienen cara de luna redondeada, microcefalia, hipertelorismo y escaso pelo al nacer. Pueden presentar un pliegue epicántico y micrognatismo, los pliegues palmares son transversos y la colocación distal del trirradio axial. El grito o maullido, es un gemido lastimoso, débil y que sugiere un estridor el cual recuerda el maullido de un gatito. Este sonido semejante al gato se debe a una laringomalacia, con aproximación de las cuerdas bucales y una epiglotis encorvada. A medida que crecen, este signo desaparece mientras el estridor persiste. Las infecciones del árbol respiratorio son frecuentes. Muchos de ellos presentan un nódulo sésil y romo de dos o tres milímetros de diámetro situado a un centímetro por delante de la oreja.

El trastorno cromosómico es una delección. Falta parte del brazo corto de un cromosoma del grupo B y se cree que puede tratarse del B 5.

Síndrome de Turner XO

Este síndrome lo condiciona el fallo en la maduración de las células germinales unido a una estatura baja y una constitución XO. Las pacientes mujeres con este trastorno no se desarrollan sexualmente al llegar a la pubertad. Las mamas no se desarrollan, los genitales externos permanecen infantiles y no se produce menstruación. Con frecuencia puede sospecharse el diagnóstico mucho antes de la pubertad, ya que los pacientes afectos tienen un aspecto algo característico y otros defectos asociados. Los lactantes pueden ser muy pequeños de tamaño en el momento del nacimiento y la talla en ocasiones está posteriormente por debajo del promedio usual. Raras veces alcanza el adulto más de 1.52 m. Las manifestaciones clínicas comprenden brevedad de talla, estructura maciza, aspecto facial característico pterigium colli, límite posterior del cuello más bajo de lo normal, orejas prominentes, mandíbula pequeña, epicanto, tórax ancho con pezones muy separados, nevos pigmentarios, cúbito valgo y uñas hiperconvexas. En el lactante de pocos meses, en vez del pterigium colli puede haber unos pliegues de piel laxa en la nuca. También es corriente encontrar edema del dorso de las manos y de los pies, anomalías cardíacas y renales particularmente coartación de la aorta, riñones en herradura y defectos esqueléticos. Se observa un moderado grado de retraso mental, con mayor frecuencia que en la población general.

La esterilidad es un hecho en este tipo de pacientes.

Signos citogenéticos, en el 80 o/o de los casos de síndrome de Turner la constitución es $44 + XO$ o sea ausencia completa de sexo cromosómico, monosomía X.

Pueden existir variantes junto con gran cantidad o ausencia de otras anomalías. Algunos casos, por ejemplo, son XX/XO , otros pueden presentar ausencia del brazo corto $X\bar{x}$, etc.

También los hombres pueden presentar ocasionalmente estatura pequeña, cuello giboso, enfermedades cardíacas congénitas, así como otras anomalías. El fenotipo de la enfermedad de

Turner se debe a que se va adquiriendo familiarmente de generación en generación. Generalmente los varones tienen criptorquidia y testículos de pequeño tamaño. A este síndrome también se le llama Ulrich-Turner o pseudo síndrome de Turner y se cree que heredan la enfermedad por un X unido a un gen dominante.

Feminización testicular

Es un estado intersexual caracterizado por genitales externos femeninos, mamas normales, no existe útero pero sí testículos y complemento cromosómico XY. Parece ser una enfermedad hereditaria con carácter recesivo o con posibilidades de heredarse como enfermedad autosómica dominante. Lo que sí está demostrado es que existe una incompatibilidad entre los genitales primitivos y los esteroides androgénicos producidos por los testículos embrionarios, estas gonadas primitivas producen esteroides androgénicos como lo hacen los testículos fetales normales pero el tejido reaccional no responde y no hay desarrollo masculino, no hay pene ni escroto, sólo una continuación del desarrollo de apariencia femenina, un fenotipo femenino. Tenemos entonces un niño XY con todas las apariencias externas de una niña. Los testículos permanecen dentro del abdomen o dentro del conducto inguinal, al alcanzar la pubertad, llama la atención que aunque los testículos elaboran andrógenos no hay apareamiento de caracteres sexuales secundarios masculinos, sin embargo, los genitales externos permanecen infantiles y hay amenorrea primaria.

Polisomía de X, triple, tetra y penta (XXX, XXXX, XXXXX)

En este tipo de trastornos, originados por no existir disyunción en la primera disgregación meiótica, en la segunda o en ambas, aparecen en un gameto con tres o cuatro cromosomas X. Se cree que es el gameto materno el que falta más habitualmente, a pesar de que la relación de los síndromes con polisomía X y la edad materna es mucho menos evidente, aunque demostrable, que en los síndromes que implican excesos autosómicos.

Caen dentro de la posibilidad de los errores de la gametogé-

nesis paterna produciendo un espermatozoide con un X en exceso. Estos pacientes presentan el frotis de la mucosa bucal cromatino positivas así: cromatín dos, cromatín tres, etc. Aparentemente no muestran ninguna anormalidad y fenotípicamente son hembras normales con pubertad normal con ovulación y fertilidad, es a estas pacientes a las que se les ha denominado "super-hembras", término que ya está en desuso. Entre los problemas que pueden presentar son trastornos mentales o comportamiento psicótico.

Síndrome de Klinefelter

Este trastorno difícilmente puede ser detectado en la infancia y en la niñez. Cuando se alcanza la edad de la pubertad, esta puede sobrevenir con cierto retraso, pero este retraso insignificante en apariencia nunca es constante y no llama la atención. El cuerpo ya constituido puede ser algo anormal en lo que se refiere a los miembros, que tienden a ser largos y, a la altura que es algo mayor que el promedio normal. Muchos de estos pacientes son altos, delgados y con una delicada apariencia de niña, pero algunos son fuertes, atléticos y pletóricos. Otros en cambio son completamente normales, en aquellos que son de constitución robusta, las mamas están agrandadas a expensas principalmente de depósitos de grasa. La mentalidad de los sujetos puede ser completamente normal, pero ocurre con mayor frecuencia que sean individuos sin ambiciones, obedientes y sumisos. Son comunes en este síndrome los trastornos de conducta y la delincuencia infantil, se observa un retraso mental manifiesto. Aunque la fuerza y la potencia sexual en estos pacientes es a menudo subnormal, algunos de ellos suplen este defecto jactándose de hacer proezas con las mujeres, el pene es de tamaño normal o quizá algo disminuido de tamaño.

El vello pubiano aparece disperso y adquiere una distribución femenina. La voz es algo femenina en el tono. Pasada la pubertad se aprecian testículos más pequeños que lo normal. Ambos pueden ser blandos o duros.

Anatómicamente, se encuentra que dichos testículos tienen conductos seminíferos estrechos y obliterados; la esclerosis

hialina es característica. Aquellos conductos que no se esclerosan son invadidos por células de Sertoli, pero estas células pueden estar degeneradas. Las células intersticiales de Leydig aumentan, debido a que los otros elementos de los testículos se reducen en cantidad. La espermatogénesis por lo general está completamente ausente.

Hallazgos citogenéticos del síndrome de Klinefelter.

La variedad más común presenta el cariotipo XXY, es decir hay un X adicional, el frotis de la mucosa oral demostrará un corpúsculo de Barr en el núcleo celular. El cariotipo podrá ser XXY y es posible aludir a una ausencia de división de los cromosomas a un nivel de gametogénesis en ambos padres o de uno de ellos.

Dotación XYY

Es un síndrome que se caracteriza por encontrarse en varones regularmente altos, fértiles, pero muy agresivos, estas personas por lo demás normales se les ha relacionado con alta incidencia de criminalidad, delincuencia y conducta anti-social. Actualmente se encuentra en estudio muchos de estos sujetos.

Estados intermedios

Hermafroditismo verdadero

Los hermafroditas verdaderos tienen ambos tejidos, testicular y ovárico. Pueden ser hermafroditas laterales en los que el tejido testicular se encuentra en un lado y el ovario en el otro o hermafroditas bilaterales en los que ambos tejidos se encuentran juntos, combinados o a ambos lados y también pueden ser unilaterales, en los que sólo se encuentra una gonada formada por una combinación de ambas. Los genitales son generalmente equívocos, pero el crecimiento normal del miembro conduce a clasificarlos desde el nacimiento como varones. Aún así existe habitualmente una vagina con grados variables de desarrollo de los conductos de

Miller y Wolff. Durante la pubertad en muchas de las pacientes hay desarrollo mamario y menstrual.

La dotación cromosómica es variable, normalmente es XX. El desarrollo del tejido testicular, aunque siempre se combina con tejido ovárico parece implicar, inicialmente por lo menos un linaje XY. Parece posible que este embrión pueda haberse iniciado como mosaico, pero con una eliminación consiguiente de la línea XY.

Anencefalia

Esta malformación puede presentarse adoptando formas distintas como anencefalia con cerebro incompleto y ectópico, b)—a— cráneos con ausencia de la bóveda craneana y en lugar de cerebro una masa angiomatosa con restos de tejido nervioso, y c)—anocéfalos propiamente dichos, en que ningún tejido reemplaza la masa cerebral ausente. La herencia puede influir, por lo que esta malformación puede repetirse (el sexo masculino es predominante) y se asocia a la espina bífida y otras malformaciones. Esta malformación se acompaña de polihidramnios.

Hidrocefalia

La hidrocefalia consiste en un exceso de líquido cefalorraquídeo en los espacios ventriculares y subaracnoideos. No es sinónimo de una cabeza agrandada ya que a veces no agranda notablemente la cabeza.

Hay muchas variantes entre las que se puede mencionar: a)—hidrocefalia comunicante en la que hay libre comunicación entre los ventrículos y la teca espinal; b)—hidrocefalia obstructiva que no es más que un bloque de dicha comunicación.

La causa más corriente consiste en una lesión mecánica que obstruye la libre circulación del líquido cefalorraquídeo a cualquier altura entre los puntos de formación y resorción. Estas

lesiones comprenden la atresia o bifurcación congénita del acueducto de Silvio, las malformaciones de Arnold Chiari y Dandy Walker y tal vez la falta de desarrollo de los espacios subaracnoideos. Otras malformaciones cerebrales, tales como la agenesia del cuerpo calloso, los encefalocéles, las porencefalias también, aunque la localización de la lesión obstructiva es oscura.

Lesiones de la médula espinal; en la médula espinal las malformaciones se encuentran especialmente en la región lumbosacra, pero pueden ser cervicales o torácicas e incluyen la espina bífida asociada a un lipoma dermoide o con meningocele o mielomeningocele en el que un saco que contiene la médula y raíces malformadas está cubierto por una delgada membrana vascular; el tronco y los miembros por debajo del nivel de la deformidad están paralizados, a menudo poco desarrollados y anestésicos, careciendo de actividad funcional los esfínteres del intestino y la vejiga. La etiología de estas lesiones son consecutivas a una gran variedad de lesiones anterolaterales, perinatales y en el período antenatal el tiempo y naturaleza de la lesión junto con factores genéticos y ambientales, afectan las consecuencias para el feto.

f) TECNICAS DE DIAGNOSTICO

1. Dermatoglifos

Esta técnica está constituida por el estudio de las líneas que se dibujan en la piel de las zonas destinadas al contacto firme o a la fina discriminación táctil, los pulpejos de los dedos, las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Imágenes digitales: en el pulpejo del dedo observamos un dibujo de finos pliegues. El dibujo de estos pliegues está determinado genéticamente casi con certeza por la interacción de varios genes. Para el estudio de estos pliegues se usa un tarjetón de plástico entintado en el que se apoya suavemente la zona a estudiar, luego ese dedo y zona de estudio con tinta, se apoya en otro papel satinado, al observar la huella obtenida, se aprecia que en la mayoría de los dibujos hay uno o más puntos en que se

forma un triángulo al coincidir 3 líneas de pliegues. Este punto de reunión de 3 sistemas de crestas se llama TRIRRADIO.

Una imagen mucho más común es el BUCLE abierto hacia un lado del dedo con un solo trirrudio en el lado opuesto, estos pueden quedar abiertos hacia el lado cubital o radial y dependiendo el lado hacia el cual se abren los denominan bucles radiales o bucles cubitales.

El VORTICILO suele estar formado por una serie de crestas paralelas concéntricas, pero también suele tener forma espiral. En el vorticilo hay dos trirrudios.

La aplicación que tiene el estudio de estas imágenes es que cierto grupo son más frecuentes en gente normal, los bucles están en el 70 o/o de la gente, los vorticilos en el 25 o/o y los arcos en el 5 o/o.

Imágenes palmares; al mirar las palmas de las manos, se aprecian varios puntos en que confluyen 3 sistemas de crestas llamados trirrudios. En la base de los dedos de las manos, excepto el pulgar, hay trirrudios que del índice al meñique se denominan con las letras del alfabeto a, b, c, y d. Hacia el centro de la palma de la mano se localiza el trirrudio axial, cerca del pliegue de la muñeca hay uno o más trirrudios axiales valorándose desde el punto de vista clínico el más distal.

También se estudian las plantas de los pies, así mismo los pliegues de flexión de manos y pies especialmente el pliegue palmar transversal donde se suele localizar el pliegue simiano y el de Sidney tan frecuente en las enfermedades que hemos estudiado.

2. Frote de células bucales, el cuerpo de Barr

Esta técnica consiste en que obteniéndose material de la mucosa oral, se hace un frote teñido, luego se estudia el núcleo de las células descamadas, donde se aprecia un diminuto corpúsculo intensamente teñido adosado a la membrana nuclear, encontrándose tantos corpúsculos como cromosomas X-1 hallan en la deter-

minación cromosómica de la célula, este es el llamado corpúsculo de Barr.

Normalmente es negativo en los hombres y positivo en las mujeres ya que ellas tienen dos cromosomas X mientras que el hombre sólo tiene uno.

Los palillos de tambor de los polinucleares también dan un índice del número de cromosomas X pero la regla N-1 no es válida si hay más de dos cromosomas X.

3. Cultivos celulares, el cariograma

Para el estudio del cariograma es necesario hacer cultivos de tejidos humanos encontrándose entre los más aptos, fibroblastos de piel y facia, células de médula ósea y de manera óptima con linfocitos de la sangre periférica. Los linfocitos tienen la ventaja aparte de su fácil obtención de que su cultivo dura sólo 3 días, el cultivo de médula ósea necesita un mes y los fibroblastos hasta los tres meses pero tiene la ventaja de que puede tomarse la muestra varias horas después de la muerte y el material es viable incluso después de su envío por correo.

Esquemáticamente el método de cultivo de las células sanguíneas consiste en tomar una muestra heparinizada de sangre venosa (en ayunas). Se le añade FITOHEMAGLUTININA, una mucoproteína obtenida de una semilla que tiene la propiedad de estimular la división y multiplicación de los linfocitos pequeños. Los polinucleares mueren y los hematíes sedimentan, pudiendo ser eliminados por decantación o centrifugación. La suspensión de linfocitos que se consigue se añade a un medio de cultivo que puede contener antibióticos o antifúngicos.

A los 3 días de incubación se añade COLQUICINA que detiene la división celular en la metafase o sea cuando los cromosomas están separados y son visibles con claridad.

A las dos horas de la exposición, se añade una solución hipotónica de citrato de sodio que hincha las células y separa los cro-

mosomas entre sí, luego se coloca una gota del cultivo en un portaobjetos y se aplasta con un cubreobjetos, se tiñe y se examina al microscopio de luz a máximo aumento, observándose las células en división y sus cromosomas en su forma clásica.

4. Amniocentesis

Las células exfoliadas de un feto intrauterino, las podemos obtener del líquido amniótico. Las células mencionadas se cultivan y podemos estudiar el cariotipo. La forma de obtener el líquido amniótico en el cual hay células exfoliadas, es haciendo una punción abdominal en la madre, tratando de llegar a la cavidad uterina y luego se extrae por simple aspiración con una jeringa.

3. REVISION DE LOS CASOS ENCONTRADOS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT, 1969-1970

Se hizo una revisión de los años 1969 y 1970, la cual arrojó un total de 2,566 partos de madres de 35 años en adelante, habiéndose encontrado 80 casos patológicos y entre los que, 28 nacieron muertos o fallecieron en la sala de partos.

De los 80 casos citados, 48 fueron de sexo femenino y 32 casos fueron de sexo masculino.

Los 80 casos constituyen el 3.14 por ciento del grupo estudiado.

La distribución por tipo de enfermedad y edad, se exponen en los cuadros que siguen:

AGRUPACION DE CASOS POR EDAD Y TIPO DE PARTO

Edad materna en años	Número de casos por edad materna	Tipo de parto		Sexo	
		Eutósico	Distósico	F	M
35 a 36 años	24	20	4	20	8
37 a 38 años	20	12	8	16	4
39 a 40 años	12	12		4	8
41 a 42 años	16	16		4	8
43 a 44 años	4	4			4
45 a 46 años	4	4		4	
TOTALES:	80	68	12	48	32

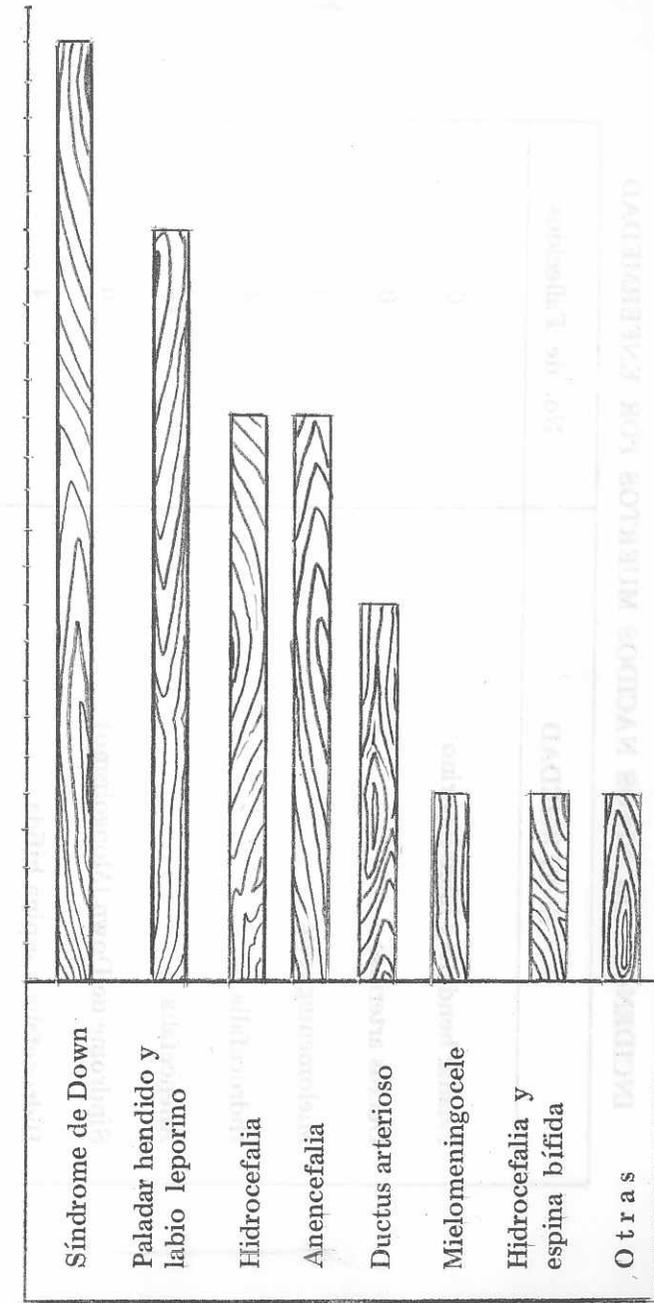


ENFERMEDADES ENCONTRADAS Y FRECUENCIA

ENFERMEDAD	No. de casos	Frecuencia en porcentajes
Paladar hendido y labio leporino	16	20 o/o
Ductus arterioso	8	10 o/o
Mielomeningocele	4	5 o/o
Hidrocefalia	12	15 o/o
Anencefalia	12	15 o/o
Síndrome de Down (Mongolismo)	20	25 o/o
Hidrocefalia y espina bífida	4	5 o/o
Múltiples anomalías	4	5 o/o
TOTALES:	80	100 o/o

La enfermedad más frecuente, como se puede apreciar, es el Síndrome de Down (Mongolismo), pero podemos agrupar a todas las entidades como en la gráfica que sigue:

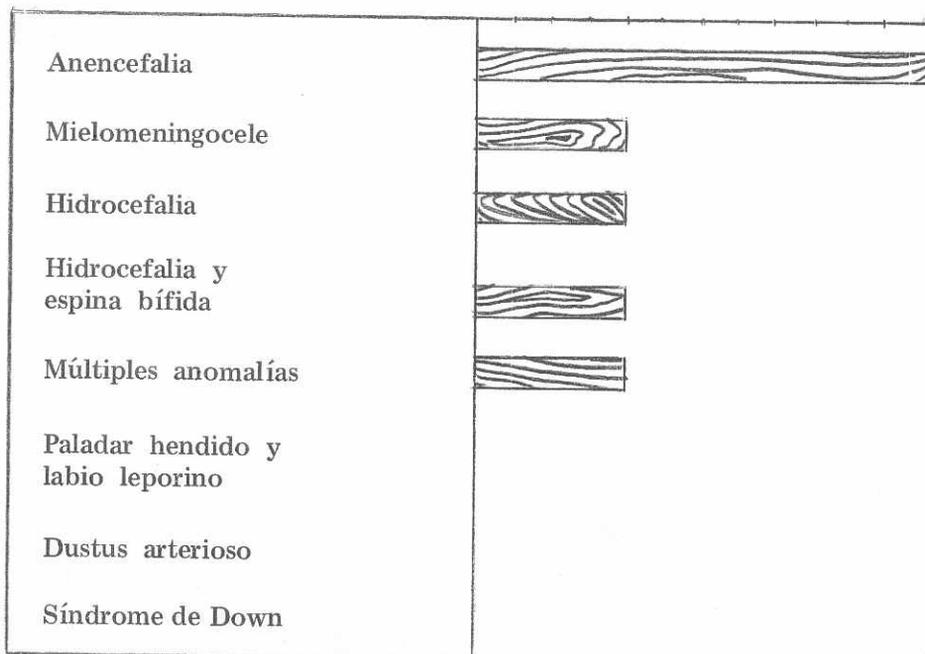
INCIDENCIA DE ENFERMEDADES GENÉTICAS EN EL PERIODO 1969 Y 1970
EN MADRES DE 35 AÑOS EN ADELANTE, CASOS DEL
HOSPITAL ROOSEVELT



INCIDENCIA DE NIÑOS NACIDOS MUERTOS POR ENFERMEDAD

ENFERMEDAD	No. de Fallecidos
Paladar hendido y labio leporino	0
Ductus arterioso	0
Mielomeningocele	4
Hidrocefalia	4
Anencefalia	12
Síndrome de Down (Mongolismo)	0
Hidrocefalia y espina bífida	4
Múltiples anomalías	4
TOTALES:	28

GRAFICA ORDENADA DE NIÑOS NACIDOS MUERTOS SEGUN CUADRO ANTERIOR



4. DISCUSION

Los datos de nuestro estudio son comparados con los proporcionados por la literatura mundial ya que las diferencias que existen son obvias e interesantes; en efecto,

ENFERMEDAD	Frecuencia sgn. Literatura mundial	Frecuencia sgn. nuestro estudio	Riesgo aumentado
Labio leporino y paladar hendido	1 en 2,500	1 en 166	15 veces
Síndrome de Down	1 en 2,000	1 en 143	14 veces
Hidrocefalia	1 en 2,000	1 en 217	9 veces
Espina bífida	1 en 1,000	1 en 333	3 veces
Anencefalia	1 en 600	1 en 217	2.7 veces

Como se aprecia, nuestra frecuencia de enfermedades, especialmente el paladar hendido y labio leporino, el Síndrome de Down (Mongolismo) y la espina bífida, es superior a los datos proporcionados por la literatura mundial y lógicamente, los riesgos son superiores.

5. RESUMEN

- A. La frecuencia de enfermedades genéticas fue de 3.14 o/o lo cual constituyó una tasa del 31 o/oo en el grupo estudiado.
- B. La enfermedad más frecuente encontrada es el Síndrome de Down y constituyó el 9 o/oo de los casos estudiados y el 25 o/o de los casos patológicos.
- C. La tasa de mortalidad ascendió al 10 o/oo de los casos estudiados y el 35 o/o de los casos patológicos.
- D. La enfermedad que menos compatible con la vida resultó, fue la Anencefalia.
- E. El sexo femenino fue el más afectado pues constituyó el 60 o/o de los casos patológicos y el 14 o/oo del grupo estudiado.
- F. El grupo materno que más afectado resultó fue el comprendido entre 35-36 y 41-42 años.
- G. La frecuencia de enfermedades genéticas, especialmente el Labio leporino, Síndrome de Down, Hidrocefalia y Espina bífida es superior a la frecuencia reportada por la literatura mundial, por lo que el riesgo también es superior, en el grupo de madres de 35 años en adelante que estudiamos.

6. CONCLUSIONES

1. Se revisaron 2,566 casos que constituyeron el total de partos de madres de 35 años en adelante. Dicho grupo corresponde al período comprendido de los años 1969 y 1970, en el Hospital Roosevelt.
2. De dicho universo, salieron 80 casos patológicos.
3. Dicho grupo constituye el 3.14 o/o del grupo estudiado y una tasa de 31 casos patológicos por 1,000 nacidos vivos.
4. La mortalidad por este motivo es de 10 por cada 1,000 nacidos en el grupo estudiado y constituye el 35 o/o de los casos patológicos.
5. La enfermedad menos compatible con la vida es la Anencefalia.
6. Las enfermedades genéticas predominan en el sexo femenino, en el grupo estudiado.
7. Los grupos maternos donde más prevalencia de nacimientos con trastornos genéticos hubo, fueron los comprendidos entre 35-36 y 41-42 años.
8. Las enfermedades genéticas, especialmente el Labio leporino, Síndrome de Down, Hidrocefalia y Espina bífida tienen una frecuencia superior en nuestro grupo de madres añosas estudiadas, que la reportada por la literatura mundial.
9. El riesgo de tener hijos con trastornos genéticos es sumamente alto, en el grupo de madres añosas estudiadas y es lógico suponer que la prevalencia de este tipo de enfermedades en nuestro medio, también es sumamente alta.

7. RECOMENDACIONES

1. Mejorar las técnicas diagnósticas.
2. Estudio amplio por todos los medios a nuestro alcance de todas aquellas mujeres con antecedentes de partos cuyos productos hallan nacido con trastornos genéticos detectables.
3. Orientación adecuada a las parejas afectadas para evaluar en forma conjunta (Médicos y pacientes), la esterilidad.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Calvert, Allen. Chemical basis of inheritance. IN; Bartalos, Mihaly. Genetics in medical practice. Philadelphia, Lippicont, 1968. pp. 29-40.
2. Ferguson, Malcom A. Smith. The techniques of human cytogenetics. American Journal of Obstetrics and Gynecology 90(7): 1035-053, december 1o., 1964.
3. Jacobson, Cecil B. Cytogenetic techniques and their clinical uses. IN: Bartalos, Mihaly. Genetics in medical practice. Philadelphia, Lippicont, 1968. pp. 101-121.
4. Jones, Howard W. Jr. Intersexuality. IN: Bartalos, Mihaly. Genetics in medical practice. Philadelphia, Lippicont, 1968. pp. 191-201.
5. Laguna, José. Bioquímica. 2 ed. México, La Prensa Médica Mexicana, 1968. pp. 509-519.
6. Miller, Orlando J. The sex chromosome anomalies. American Journal of Obstetrics and Gynecology 90(7): 1078-1138, december 1o., 1964.
7. Nelson, Waldo E. Tratado de pediatría. 6 ed. Barcelona, Salvat, 1971. pp. 327-338, 1328-1330.
8. Schwartz, Ricardo. Obstetricia. 3 ed. Buenos Aires, El Ateneo, 1970. pp. 622-627.
9. Smith, David W. Autosomal abnormalities. American Journal of Obstetrics and Gynecology 90(7): 1055-1075, december 1o., 1964.
10. Valentine, G.H. Trastornos cromosómicos. Trad. por E. Gri Espinagosa y F. Casas Gassó. Barcelona, Salvat, 1971,

pp. 14-46, 71-174.

Calvert, Allen. Chemical basis of inheritance. In: *Medical genetics*. Philadelphia, Lippincott, 1968. pp. 29-40.

2. Frazar, James W. Studies in the inheritance of human... *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

... *Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

... *Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

... *Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

... *Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

... *Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

... *Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

... *Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

... *Journal of Obstetrics and Gynecology* 90(7): 1078-1088, December 1964.

Vo. Bo.:

Aura E. Singer
BIBLIOTECARIA

Roberto Felipe Miranda

Dr. Rodolfo Lorenzana F.
Asesor

Dr. Efraín Saravia
Revisor

Dr. Julio De León M.
Director de la Fase III

Dr. Francisco Sáenz Bran
Secretario

Vo. Bo.

Dr. Carlos Armando Soto
Decano