

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

“Las anormalidades cromosómicas sexuales
y su relación con el retraso mental en el
centro de educación especial “Alida España de Arana”



Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad
de San Carlos de Guatemala por

Miguel Angel Soto Galindo

CONTENIDO

I.—Introducción.

A.—Historia;

B.—Origen;

C.—Interpretación.

II.—Antecedentes.

III.—Proyección.

IV.—Hipótesis.

V.—Objetivos.

VI.—Aspectos metodológicos.

A.—Material;

B.—Métodos

VII.—Recursos.

VIII.—Síndrome de Turner, Klinefelter, variantes.

IX.—Resultados.

X.—Conclusiones.

XI.—Recomendaciones.

XII.—Bibliografía.

La Cromatina Sexual

"La diferencia citológica más importante entre el hombre y la mujer, está dada por la presencia del Cromosoma y en las células masculinas" (2)

En 1949 Barr y Bertram, estudiando microscópicamente las neuronas de los gatos, notaron que adyacente o muy cercano a la membrana del núcleo de algunas de ellas se observaba un corpúsculo intranuclear; pudiendo apreciar que esta característica no era común a todos los gatos sino que se encontraba solamente en las hembras.

Una gran cantidad de trabajo se desarrolló en todo el mundo sobre este particular, pues desde un principio se pensó que el hallazgo de Barr y Bertram permitiría establecer con seguridad el sexo de los seres humanos, lo que conduciría a resolver de una vez por todas el problema de sexar a nivel celular a los individuos que nacían con órganos genitales ambiguos.

Estudiando diferentes tipos celulares en muchas especies animales se llegó a la conclusión de que prácticamente todos los mamíferos se comportaban de la misma manera cuanto a la presencia o ausencia de este corpúsculo, como los gatos del experimento original. Esta característica presente en las células de la mujer normal y ausente en las del hombre recibió el nombre de "corpúsculo de Barr" y más tarde el de "cromatina sexual", ya que se supuso que eran los dos cromosomas X de la mujer, los que condensados durante la interfase, la originaban. (Interfase: estado de la división celular durante la cual se efectúa la síntesis del material de herencia).

La sexocromatina o corpúsculo de Barr es una partícula heteropícnótica, plana-conversa de una a dos micras de diámetro, situada en la parte interna de la membrana nuclear. (1)

La presencia de una sexocromatina indica un exceso en el número de cromosomas X; según la fórmula $X = N - 1$, en la cual X corresponde al número de cromosomas X, y N sería igual al número de sexocromatina.

Origen de la Cromatina Sexual

A medida que se conocieron mayor número de casos, se pudo apreciar que aquellas mujeres con estatura subnormal, cuello alado, cúbitus valgus, infantilismo genital, nevi repartidos en la cara y en el cuerpo, e inteligencia normal, en suma las mujeres que caracterizaban los rasgos fenotípicos SWL síndrome de Turner clásico, no tenían cromatina sexual. Simplificando el problema se pensó que las mujeres con síndrome de Turner eran en realidad hombres feminizados. Algún tiempo después se pudo apreciar que individuos con fenotipo masculino y con los atributos que se han descrito en el síndrome de Klinefelter, esto es con talla eunucoide, voz femenina, ginecomastia, micro-o-criptorquidea, oligospermia o azospermia y con inteligencia subnormal de grado variable presentaban como las mujeres normales cromatina sexual. Simplificando nuevamente, la conclusión clínica no se hizo esperar: "los hombres con síndrome de Klinefelter eran mujeres masculinizadas".

Es probable que la incógnita de que si en realidad dos cromosomas X condensados en la interfase los que originaban la cromatina sexual hubiera quedado sin respuesta, si no se hubiera hecho en 1956, el descubrimiento de Tjio y Levan que probó que la especie humana tiene 46 cromosomas y si posteriormente (1959) no se hubieran tenido los hallazgos de Ford y Hamerton por una parte y de Jacobs y colaboradores por la otra, que demostraron cuál era la constitución cromosómica de las mujeres con síndrome de Turner y de los hombres con síndrome de Klinefelter.

En efecto, con los estudios cromosómicos fue posible establecer que en los casos de síndrome de Turner con cromatina sexual negativa, las mujeres afectadas tenían 45 cromosomas por carecer de un cromosoma X, mientras que los hombres con síndrome de Klinefelter tenían un cromosoma X supernumerario y por lo tanto un número global de 47 cromosomas; estos hechos reafirmaron la creencia de que el origen de la cromatina sexual obedecía, en la mujer normal y en el hombre con síndrome de Klinefelter, a la condensación durante la interfase de los dos cromosomas X, y por lo tanto el hombre normal y la mujer con síndrome de Turner, ambos con un solo cromosoma X, no mostrarían el "corpúsculo de

menos para mostrar que el estudio de la cromatina sexual no podía considerarse como un método cien por ciento exacto para sexar a los individuos. En los estudios citogenéticos que se sucedieron, se encontraron sujetos con fenotipo femenino y con las fórmulas cromosómicas 44XXX y 44XXXX que tenían, respectivamente, dos y tres corpúsculos de cromatina sexual.

Además, se estudiaron individuos con fenotipo masculino cuyas células epiteliales también tenían dos y tres "corpúsculos de Barr" y cuyas fórmulas cromosómicas eran, respectivamente, 44XXXY y 44XXXXY. Estos hallazgos naturalmente echaron por tierra la idea de que la presencia del "corpúsculo de Barr" obedecía a la condensación de dos cromosomas X. Todos los estudios hechos hasta entonces probaron que el número de corpúsculos de cromatina sexual era siempre menor en una unidad al número de cromosomas X presentes. Así por ejemplo, la mujer con el síndrome de Turner con fórmula XO tendría cromatina sexual negativa. La mujer normal 44XX un corpúsculo, la mujer triplo X dos corpúsculos, la mujer con XXXX tres corpúsculos. El hombre normal XY tendría cromatina sexual negativa y el hombre con síndrome de Klinefelter tipo XXY un corpúsculo, el síndrome de Klinefelter XXXY dos corpúsculos y el síndrome XXXXY tres corpúsculos.

Naturalmente, todo lo anterior planteó otra vez la incógnita, aún no resuelta, sobre cuál era el origen de la cromatina sexual. Lyon aparentemente ha resuelto este problema al establecer la hipótesis que lleva su nombre y que considera que durante la interfase, solo un cromosoma X permanece activo; según su hipótesis en el hombre normal XY y en la mujer con síndrome de Turner XO no se activa el único cromosoma X presente y por ello no muestran cromatina sexual; en cambio en la mujer normal XX y en el hombre con Klinefelter XXY, un cromosoma X permanece activo mientras que el otro al inactivarse se condensa formando el corpúsculo de cromatina sexual; en la mujer triplo X y en la variante del síndrome de Klinefelter con la fórmula cromosómica XXXY habrá dos cromosomas X que se inactiven y separadamente se condensan para formar dos corpúsculos de cromatina sexual; finalmente, en la mujer con XXX y en el hombre con XXXXY habrá tres corpúsculos que representan en cada caso a otros tantos cromosomas X inactivados.

Origen de la Cromatina Sexual

A medida que se conocieron mayor número de casos, se pudo apreciar que aquellas mujeres con estatura subnormal, cuello alado, cúbitus valgus, infantilismo genital, nevi repartidos en la cara y en el cuerpo, e inteligencia normal, en suma las mujeres que caracterizaban los rasgos fenotípicos SWL síndrome de Turner clásico, no tenían cromatina sexual. Simplificando el problema se pensó que las mujeres con síndrome de Turner eran en realidad hombres feminizados. Algún tiempo después se pudo apreciar que individuos con fenotipo masculino y con los atributos que se han descrito en el síndrome de Klinefelter, esto es con talia eunucoide, voz femenina, ginecomastia, micro-o-criptorquidea, oligospermia o azospermia y con inteligencia subnormal de grado variable presentaban como las mujeres normales cromatina sexual. Simplificando nuevamente, la conclusión clínica no se hizo esperar: "los hombres con síndrome de Klinefelter eran mujeres masculinizadas".

Es probable que la incógnita de que si en realidad dos cromosomas X condensados en la interfase los que originaban la cromatina sexual hubiera quedado sin respuesta, si no se hubiera hecho en 1956, el descubrimiento de Tjio y Levan que probó que la especie humana tiene 46 cromosomas y si posteriormente (1959) no se hubieran tenido los hallazgos de Ford y Hamerton por una parte y de Jacobs y colaboradores por la otra, que demostraron cuál era la constitución cromosómica de las mujeres con síndrome de Turner y de los hombres con síndrome de Klinefelter.

En efecto, con los estudios cromosómicos fue posible establecer que en los casos de síndrome de Turner con cromatina sexual negativa, las mujeres afectadas tenían 45 cromosomas por carecer de un cromosoma X, mientras que los hombres con síndrome de Klinefelter tenían un cromosoma X supernumerario y por lo tanto un número global de 47 cromosomas; estos hechos reafirmaron la creencia de que el origen de la cromatina sexual obedecía, en la mujer normal y en el hombre con síndrome de Klinefelter, a la condensación durante la interfase de los dos cromosomas X, y por lo tanto el hombre normal y la mujer con síndrome de Turner, ambos con un solo cromosoma X, no mostrarían el "corpúsculo de Barr". Aunque esta conclusión seguía siendo equivocada, el hallazgo sirvió al

Interpretación de la Sexocromatina

Se ha señalado que en mujeres normales los núcleos contienen sexocromatina con una frecuencia que varía entre el 10 y 98%, y que ésta, no se encuentra en núcleos de hombres normales. La prueba de la sexocromatina bucal es incapaz de determinar el sexo genético verdadero, puesto que éste, en el hombre está determinado por la presencia del cromosoma Y el cual no existe en el genotipo femenino. Puesto que la prueba de la sexocromatina refleja solamente el número de cromosomas X presentes, no puede emplearse como un diagnóstico inequívoco del sexo cromosómico verdadero, por consiguiente, los patrones de anormalidad pueden clasificarse en tres categorías:

A) Número anormal de cuerpos de Barr por células;

B) Número anormal de células positivas; y

C) Alteraciones en el tamaño o morfología.

El número de sexocromatina por célula puede ser mayor o menor que el

que se esperaría en relación al sexo aparente del paciente.

La disminución de la frecuencia de sexocromatina se encuentra en mujeres fenotípicas que no tienen sexocromatina. Esto habitualmente refleja un patrón cromosómico XO típico del síndrome de Turner. Por otra parte en hombres la presencia de cualquier sexocromatina es anormal y comúnmente refleja un patrón de sexocromosomas XXY cuando existe una sexocromatina, los cuales corresponden al síndrome de Klinefelter.

Las anomalías en la frecuencia de las células con sexocromatina en los frotis son a veces difíciles de interpretar. De esta manera, una reducción en el número de células con sexocromatina debe ser en la cercanía de 50% del límite inferior del patrón normal antes de considerarla significativa. Cuando esto ocurre puede tratarse de mosaismos en individuos en los cuales existe varias familias celulares que difieren en constitución numérica de cromosomas X.

Las anomalías morfológicas del cromosoma X traducen habitualmente sobre todo en casos como isocromosomas, aumento en el tamaño de la sexocromatina grande puede hacer sospechar un isocromosoma X de brazos largos. Con frecuencia también se observan sexocromatinas hendidas en su parte central.

Las pérdidas fragmentarias de cromosomas X o un posible isocromosoma de brazos cortos puede traducirse por sexocromatinas pequeñas.

II Antecedentes

El retraso mental es uno de los más grandes problemas médico-sociales que afrontan todos los países. Expertos de la Organización Mundial de la Salud calculan que el índice global de retrasados mentales en la población mundial sobrepasa el 3%.⁽¹⁵⁾

El problema es de tal magnitud, que aún en países de gran desarrollo como Estados Unidos existen 6 millones de retrasados mentales y cada cinco minutos nace un niño que eventualmente podría ser calificado como "retrasado" ⁽¹⁶⁾

El retraso mental no es una entidad que corresponda a una sola enfermedad. Es un síndrome, es decir, un grupo de síntomas. Un diagnóstico válido requiere que se llenen cuatro requisitos:

- a) Un menoscabo significativo de la actuación intelectual;
- b) Un menoscabo similar en adaptación general;
- c) La presencia simultánea de las dos circunstancias mencionadas;
- d) Que el cuadro haya aparecido antes de completarse la madurez mental, o sea, antes de los 17 años.

En relación a su etiología, se puede agrupar los casos de retraso mental en 10 clases. Las siete primeras se refiere a los tipos clínicos, en los cuales se pueden demostrar sistemáticamente cambios orgánicos concomitantes.

Aunque se han identificado unas 200 condiciones somáticas sistemáticamente asociadas al retraso mental, sólo en un 25% de los pacientes se puede establecer un diagnóstico definido.

En la primera clase principal del grupo de 10, se incluyen tipos de retraso producidos por una infección o una intoxicación. Entre las infecciones prenatales más importantes merecen especial mención la enfermedad de inclusión citomegalica, la rubeola, la sífilis, etc. Entre las infecciones cerebrales postnatales son más importante la encefalitis causadas por virus, particularmente el sarampión y las paperas. Los ejemplos más importantes de intoxicación son la toxemia del embarazo, la fenilcetonuria materna, la hiperbilirrubinemia y la intoxicación por plomo.

La segunda categoría se compone por retraso mental causado por traumatismo u otro agente físico como la anoxia.

La tercera categoría está representada por el retraso mental asociado a anomalías en el metabolismo o la nutrición. Entre ellos, sirviendo como modelos la enfermedad de Tay-Sachs la galactosemia y la fenilcetonuria.

La cuarta categoría está representada por las enfermedades con alteraciones orgánicas evidente, tales como las asociadas a las displacias neurocutáneas, tumores cerebrales y anomalías cerebrovasculares.

La quinta categoría se compone de enfermos con malformaciones cerebrales como anomalías craneofaciales, hidrocefalias, microcefalias y anencefalias.

Las anomalías cromosómicas representan una categoría bastante importante. Por ejemplo sólo los enfermos con el síndrome de Down representan el 10 al 15% de los retrasados mentales internados en instituciones. Los adelantos de la técnica, particularmente en los métodos de tinción (coloración) nos permiten ser más específicos en describir las anomalías cromosómicas. Anteriormente nos limitábamos a la identificación de las principales aberraciones numéricas o estructurales pero actualmente también podemos determinar cambios estructurales más exactos. Un estudio de las anomalías cromosómicas y de errores congénitos del metabolismo no sería completo si no se menciona la posibilidad de diagnosticar varias de estas condiciones antes del nacimiento por medio de la amniocentesis y mediante la determinación del cariotipo y los análisis químicos de los tejidos.

La séptima categoría se refiere al grupo de los desórdenes en la gestación, que incluyen prematuridad poco peso al nacer, niños "demasiado pequeños para conclusiones", posmaturidad y el llamado síndrome de disfunción de la placenta.

La octava clase etiológica de retraso mental es la que se produce después de un trastorno psiquiátrico de importancia, principalmente el autismo infantil u otro tipo de psicosis de la niñez.

El noveno grupo, y el más grande, es el que antes se denominaba retraso sociocultural. A esta categoría se le considera hoy como resultado de influencias ambientales, más específicamente de las "desventajas psicosociales". Lo que es más importante este tipo de retraso depende en alto grado de la clase social.

La décima y última categoría incluye un grupo de condiciones varias en que el retraso mental aparece como causado por varias fuerzas biológicas o sociales, sin que ninguna variable sea totalmente responsable.

III Proyección

"La presencia de cromosomas X supernumerarios hace que el afectado tenga un doble número de posibilidades de ingresar a una institución para enfermos mentales".

El complemento cromosómico en nuestra especie está formado por 46 cromosomas, entre los cuales hay 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales que en la mujer son homólogos y en el hombre diferentes por su tamaño, por el lugar que ocupan dentro del cariotipo y por los genes que llevan.

A diferencia de lo que sucede con las aberraciones de los autosomas en que, la monosomía es incompatible con la vida, la presencia de un solo cromosoma X, aunque también con un alto grado de letalidad según se desprende de los estudios citogenéticos hechos con los productos abortados espontáneamente, se observa con relativa frecuencia. Vale la pena señalar que la ausencia total de los cromosomas X es incompatible con la vida, seguramente porque es en ese cromosoma donde se encuentran los genes que generan la mayoría de los factores que controlan los procesos de coagulación sanguínea.

El número de cromosomas X puede alterarse también por el aumento del mismo; el caso más frecuente lo constituye una trisomía o síndrome Triplo X que da lugar a alteraciones más o menos características que orientan hacia el diagnóstico.

- 1.—Las mujeres Triplo X pueden consultar por esterilidad primaria o secundaria.
- 2.—La esterilidad secundaria obedece a una menopausia precoz que en mayoría de las veces se presenta antes de los 30 años.
- 3.—Tienen un grado variable de retraso mental.
- 4.—Muchas de las veces tienen una conducta antisocial.

En la literatura médica se han reportado casos de mujeres con cuatro y aún con cinco cromosomas X y en ellas se puede apreciar que existe un mayor grado de retraso mental. La determinación de la cromatina sexual constituye un sencillo y magnífico método de detección.

En relación al sexo masculino, en casos en que existe aumento en el número de cromosomas X cursan con un grado variable de retardo mental y/o de conducta antisocial. Una encuesta realizada en el año de 1969 en los hospitales psiquiátricos Fray Bernardino Alvarez y Juan M. Navarro (México), utilizando como parámetro para la detección solamente la determinación de la cromatina sexual, permitió encontrar cuatro casos de síndrome de Klinefelter. La población estudiada ascendió a seiscientos pacientes del sexo masculino. Los cuatro casos mostraron una fórmula cromosómica 44XXY, cuyo diagnóstico no se había hecho antes, probablemente porque las alteraciones neuropsiquiátricas que presentaban permitía agruparlos en otro cuadro específico.

Los pacientes 44XXXXY, de los cuales se han estudiado, muestran disgenesia gonadal y una sinostosis cúbitorradial a nivel de la articulación del codo que en ocasiones impide la extensión completa del antebrazo y los movimientos de pronación y supinación del mismo; este dato parece especialmente importante porque es definitivo para hacer el diagnóstico clínico. En cuanto al retardo mental se ha visto, frente a un niño de ocho años marcadamente retrasado, otro caso de un año y medio que clínicamente parece tener un desarrollo mental normal para su edad.

El estudio cromosómico que corrobora el diagnóstico debe ser precedido por la determinación de cromatina sexual que mostrará células con tres corpúsculos.

IV Hipótesis

**"El grado de anormalidades cromosómicas sexuales
en nuestro medio es poco significativa, por lo que su relación
con el retraso mental no deberá tomarse muy en cuenta"**

V Objetivos

- 1.—Investigar la relación Existente entre la sexocromatina y el retraso mental.
- 2.—Determinar el porcentaje de anormalidades cromosómicas sexuales en el medio de estudio.
- 3.—Despertar el interés en nuestro medio, en relación a técnicas de diagnóstico y manejo del mismo en el retrasado mental.
- 4.—Comprender la importancia de realizar investigaciones sobre estudios aplicables a nuestro medio y realidad.
- 5.—Contribuir a adquirir conocimientos y desarrollo de habilidades, destrezas, hábitos y de actitudes para la investigación, de acuerdo a la iniciativa propia y bajo asesoría adecuada.
- 6.—Cumplir con requisito de curriculum de la Facultad de Ciencias Médicas.

VI Aspectos Metodológicos

A.—Material.

Del centro de educación especial "Alida España de Arana"; Guatemala, 100 niños con edad cronológica comprendida entre los 5 años y los 15 años de edad, con diagnóstico de retraso mental.

Alcohol etanol al 95%.

Laminillas donde se fijará la muestra tomada de la cavidad oral de los niños en estudio.

Baja lenguas para tomar la muestra de cavidad oral.

Frascos en donde se guardará la laminilla con el alcohol para ser transportada al centro donde se coloreará para su posterior interpretación.

Papelería especial para anotación de datos generales de cada niño al cual se le tome la muestra, siendo de dos tipos:

A.—Una en donde se encuentra el código, el nombre del niño, el sexo, el examen físico y el diagnóstico del retraso mental que presente dicho niño. Tendrá también anotado algunos antecedentes de importancia.

B.—Otra en donde se encuentra únicamente el código, fecha de toma la muestra, que será la que acompañe la muestra al laboratorio para su interpretación.

PAPELETA N° 1

CODIGO:

NOMBRE:

SEXO: EDAD:

FECHA DE TOMA LA MUESTRA:

DX. DE RETRASO MENTAL:

EXAMEN FISICO:

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA:

RESULTADO:

PAPELETA N° 2

CODIGO:

FECHA DE TOMA LA MUESTRA:

MUESTRA DE CAVIDAD ORAL PARA INVESTIGACION
DE SEXOCROMATINA

(CUERPOS DE BARR)

RESULTADO:

B - Método

La sexocromatina puede demostrarse en cualquier tejido en el cual existan núcleos grandes y vesiculosos. Los sitios más convenientes para muestrear células son el epitelio bucal y vaginal. Si se desea puede tomarse biopsia de piel, células de epitelio urinario y amnióticas; se puede identificar también en los polos de los núcleos neurocelulares. El frotis de mucosa bucal es el que se ha empleado más ampliamente.

Puesto que la sexocromatina está compuesta fundamentalmente por ácido desoxirribonucleico puede teñirse virtualmente con cualquier colorante básico. De esta manera, la sexocromatina puede estudiarse en frotis preparados en forma rutinaria por la técnica de papanicolau o por hematoxilina y eosina.

En este estudio se efectuó la técnica de muestra de epitelio de cavidad oral de la siguiente manera:

- a) Se tomó muestra de 85 niños, así: 60 masculinos y 25 femeninos;
- b) Media a una hora antes de tomar la muestra se le preparaba a cada niño con un lavado de cavidad oral (habiendo estado por lo menos dos horas sin toma de alimentos);
- c) Se le efectuaba un raspado por medio de un bajalenguas a nivel de los carrillos.
- d) La muestra tomada se colocaba en una laminilla y ésta se fijaba en el frasco en donde se tenía el alcohol etanol al 95 %;
- e) Se procedía a completar los datos contenidos en las papeletas correspondientes para el estudio. Se siguió la metodología de las dos papeletas para que en el departamento donde interpretaron la sexocromatina no tuvieran el conocimiento del sexo del que se tomó la muestra, y así tener un mejor resultado y relación posterior para tener una mejor interpretación y lograr conclusiones satisfactorias.

En caso se encontrara alguna anomalía cromosómica, sexual, se repetirá la muestra para un mejor control y tener así dos resultados iguales, en caso de continuar con la anomalía, se estudiará el caso en mejor forma con la posibilidad de efectuarle un kariotipo y estudio familiar.

VII Recursos

FISICOS:

Centro de educación especial "Alida España de Arana",
Hospital General San Juan de Dios, laboratorio de
citología.

HUMANOS:

Dr. Fred Trent: Jefe del departamento de citología
del Hospital General San Juan de Dios.

Dr. Julio Cabrera: Asesor de trabajo de tesis.

Srita. Olga I. Valdez: Estudiante de Química Biológica.

Dr. José Méndez Marroquín: Jefe Sección Médica del centro de
educación especial "Alida España de Arana".

Sra. Josefina Lemus de Navarro: Maestra del centro de educación especial
"Alida España de Arana".

Duración del estudio: 8 meses.

Síndrome de Klinefelter verdadero

cromatino positivo (estado XXY)

Historia:

En 1942 Klinefelter, Reifenstein y Colabs. describieron un síndrome caracterizado por ginecomastia, azoospermia sin disminución de las células de Leydig y aumento de la excreción de hormona foliculoestimulante (FSH). Más tarde se puso de manifiesto que la producción de hormonas andrógenas se hallaba disminuida en grado muy diverso. Junto a pacientes eunucoides con piernas largas estatura elevada, ginecomastia y escaso vello sexual, existen otros que únicamente difieren de los hombres normales por sus testículos pequeños, esterilidad y aumento de la excreción de FSH.

El carácter unitario y la delimitación del síndrome permanecieron dudosos hasta que en 1956 varios autores informaron que en el síndrome de Klinefelter pueden observarse núcleos celulares cromatino-positivos, como los que hasta entonces sólo se habían hallado en el sexo femenino y en el hermafroditismo (Jackson, Shapiro y Colabs en 1956; Nelson 1956; Plunkett y Barr, 1956, Johnson y Colabs. 1957). Con ello se estableció un criterio claro para el diagnóstico nuclear del síndrome de Klinefelter, Nelson (1956) propuso que en los casos cromatino-positivo, se hablará de síndrome de Klinefelter verdadero y a los cromatino negativos denominarlos falsos.

ORIGEN: Un cigoto XXY puede formarse, o bien por fecundación de un huevo XX por un espermatozoide Y (falta de disyunción en la ovogénesis), o bien por la fecundación de un huevo X por un espermatozoide XY (falta de disyunción en la espermatogénesis). Un individuo con la constitución XXY puede proceder de un cigoto XXY o de un cigoto XY, en el cual en virtud de la falta de disyunción, durante la primera división mitótica, ha aparecido inicialmente un mosaico XXY-YO. La célula YO sería indudablemente incapaz de desarrollarse, dado que le faltan los numerosos genes vitales del cromosoma X.

Una falta de disyunción de la ovogénesis constituye probablemente la causa de los casos de síndrome de Klinefelter con debilidad de percepción del rojo y del verde, en los cuales el padre presenta una visión normal para los colores (Nowakowski), Lenz y Colas. 1959; Nierman y Schoeller, 1960.

El estado XYY y el estado XXYY solamente pueden aparecer a consecuencia de una espermatogénesis defectuosa (8).

Edad de la madre: Los pacientes con síndrome de Klinefelter nacen por término medio con frecuencia unas cuatro veces mayor, de madres de más de 40 años, que los otros niños. La edad del padre no parece poseer influencia alguna (8).

La escasa influencia de la edad en el síndrome de Klinefelter podría obedecer al hecho de que la no disyunción de los cromosomas sexuales en la ovogénesis conduce con igual frecuencia al estado XXX y al estado XXY, mientras que la no disyunción en la espermatogénesis, independiente por tanto de la edad de la madre, conduce por el contrario siempre al estado XXY.

Clínica:

Los pacientes con el síndrome de Klinefelter pueden llamar la atención por:

A.—Retraso más o menos acentuado en el desarrollo mental.

B.—Ginecomastia, euconocoidismo y en ciertos casos osteoporosis.

C.—Manifestaciones psicopatológicas, a las cuales constituye la oligofrenia, el hipodesarrollo sexual y quizá una personalidad primariamente degenerada.

D.—Esterilidad.

El retraso mental puede manifestarse ya tan claramente en los primeros años escolares que el niño debe ser enviado a una escuela auxiliar. Así como los niños que concurren a estas escuelas son por lo general de talla inferior al promedio, los pacientes de Klinefelter llaman la atención especialmente por su estatura corporal superior a la media.

El estado XXY no excluye en modo alguno la existencia de una inteligencia normal; sin embargo, puede aceptarse que la mayoría de los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan cocientes de inteligencia inferiores a 90. Esto se deduce del hecho que, entre la población masculina, el 0.25% son casos del síndrome de Klinefelter, mientras que entre las personas con CI inferior a 90 (alumnos de las escuelas auxiliares) dicho porcentaje es alrededor del 1%. Dado que aproximadamente el 25% de todos los individuos masculinos presentan cocientes de inteligencia inferiores a 90, es posible que entre aquellos que poseen una inteligencia superior se presenta todavía algún caso aislado del síndrome de Klinefelter.

En la época de la pubertad llama la atención con frecuencia la ginecomastia, la cual de todos modos muchas veces es ligera como la que se observa en bastantes niños, por lo demás normales, en la época de la pubertad. La mayoría de los casos han sido descubiertos en la consulta de esterilidad.

Después de la pubertad, la biopsia testicular muestra canalículos hialinizados con ausencia de espermatogenesis. Las células de la pared del canalículo raramente se desarrollan hasta formar espermátides. Se ha observado una criptorquidia en casos aislados; sin embargo, al parecer se trataría de una asociación casual. En todo caso los estudios sistemáticos de la cromatina sexual practicado en estos pacientes han aportado siempre hallazgos negativos. La libido y la potencia suelen conservarse al principio, pero en ocasiones disminuyen precozmente. Además de la minusvalía intelectual llama la atención generalmente una disminución de la vitalidad.

Fisiopatología: La esterilidad no es solamente de origen endocrino y, en consecuencia, tampoco desaparece mediante la administración de testosterona. La hiposecreción de andrógenos es, sin embargo, responsable del eunucoidismo, de los síntomas psíquicos con éste relacionados y de la osteoporosis vertebral. El aumento de la secreción de FSH constituye una consecuencia del hipogonadismo primario. El aumento del crecimiento sólo parcialmente se explica por el retardo en el cierre epifisario a consecuencia del eunucoidismo, dado que los pacientes presentan ya antes de la pubertad una estatura superior al promedio. La edad del esqueleto corresponde aproximadamente a la de los niños de la misma edad, de manera que no existe un retraso substancial de la soldadura de las epífisis. Análogamente a los eunocoides, los pacientes con el síndrome de Klinefelter son individuos de piernas relativamente largas, pero no de brazos largos como los eunocoides, de manera que no presentan una envergadura anormalmente grande.

Genética: Frecuencia: En el 0.26% de todos los recién nacidos varones se han encontrado núcleos celulares cromatino-positivo (8).

Variantes del síndrome de Klinefelter:

TIPO XXXY

Ferguson-Smith, Johnston y Colabs. (1960) efectuando estudios de la cromatina sexual en 1916 oligofrénicos masculinos, encontraron 2 pacientes con corpúsculos cromatínicos dobles en el 36% y 42%, respectivamente, de los núcleos de las células de la mucosa bucal. En la mayoría de las células investigadas, el número de cromosomas era de 48. La fórmula cromosómica sexual era XXXY los pacientes presentaban piernas anormalmente largas y testículos muy pequeños, con canalículos hialinizados, como el síndrome de Klinefelter corriente. Los cocientes de inteligencia eran 20 y 49, respectivamente.

Podemos encontrar numerosas variantes como XXXXY; XXYY ("double male") XYY, Mosaicos XXY/XX; Mosaicos XXY/XY, que no entraran a consideración en este trabajo.

Síndrome de Turner (disgencia gonadal)

En 1938 describió Turner un síndrome que consiste en infantilismo, cuello con pliegues cutáneos y cúbito valgo en mujeres. En 1959 se demostró que la mayoría de los pacientes con disgencia gonadal tienen 45 cromosomas en vez del complemento normal de 46.

Sólo existe un cromosoma X y ningún cromosoma Y, refiriéndose la constitución cromosómica como XO. Los pacientes con esta anomalía cromosómica son invariablemente cromatinegativos, totalizando del 60 al 80% de las hembras con disgencia gonadal. El cromosoma X puede ser de origen paterno o materno. La aberración puede originarse a consecuencia de la falta de disyunción durante la ovogénesis o la espermatogénesis, o puede derivar de la no disyunción durante el principio de la mitosis. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Klinefelter, no existe ninguna influencia de la edad de los padres en la presentación de disgencia gonadal.

El trastorno XO se observa en casi una de cada 2,500 hembras nacidas vivas, y en alrededor del 5% de los fetos abortados.

En pacientes 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 la menstruación. Las manifestaciones clínicas comprenden brevedad de talla, estructura macisa, aspecto facial característico, límite posterior del cabello más bajo de lo normal, orejas prominentes, mandíbula pequeña, epicanto, tórax ancho con pezones muy separados (tórax en escudo),

nevus pigmentarios, cubito valgo, y uñas hiperconvexas. 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. Algunos de los defectos son lo suficiente serios para ser letales al principio de la vida. Se observa un moderado grado de retraso mental con mayor frecuencia que en la población general.

En todos los lactantes y niños del sexo femenino de baja estatura especialmente en aquellos que presentan anomalías congénitas, debe sospecharse la existencia de una disgenesia gonadal. La existencia de una cromatina sexual de tipo negativo sirve para establecer el diagnóstico; se obtiene nueva confirmación mediante el análisis de los cromosomas. Una cromatina de tipo Positivo sexual no elimina la posibilidad de que se trate de una disgenesia gonadal, ya que los pacientes con un mosaicismo para el cromosoma X, como XO/XX, puede ser comotininegativos o cromatinopositivos, dependiendo la distribución de las dos poblaciones de células en la mucosa bucal. En las muchas sospechosas de cromatina sexual positiva está indicado un análisis cromosómico si poseen disgenesia gonadal.

VIX Resultados

El centro de educación especial "Alida España de Arana", consta con dos tipos de jornadas, una matutina con aproximadamente 200 niños inscritos y otra vespertina. El trabajo efectuado se basó en los niños de la jornada matutina, de los cuales se efectuaron 90 muestras para estudio de sexocromatina (cuerpos de Barr), de las cuales 20 de ellas fueron insatisfactorias, por lo que se repitieron 15 de ellas; o sea que el número total de muestras fue de 85, siendo de ellas 60 del sexo masculino fenotípicamente y 25 del sexo femenino fenotípicamente con los resultados siguientes:

A.—De las muestras correspondientes al sexo masculino (fenotípicamente) no se encontraron anormalidades cromosómicas sexuales, siendo todos cromatino negativos;

B.—De las muestras correspondientes al sexo femenino (fenotípicamente) en todas se encontró cromatina sexual. Haciendo notar en estos resultados dos datos importantes:

1.—En tres muestras hubo necesidad de repetir el estudio, puesto que inicialmente no se encontraron cuerpos de Barr, sin embargo, posteriormente se comprobó su existencia; aunque en un porcentaje de 5%.

2.—En la mayor parte de los resultados cromatinopositivos, el porcentaje encontrado fueron siempre bajos, siendo un máximo de 15% y en otros valores de 8% y 5%; los menores porcentajes fueron en las muestras repetidas.

Comentario y conclusión General

La determinación de la sexocromatina es un buen método para detectar alteraciones en el número de cromosomas X, y debe emplearse siempre en forma complementaria con el estudio cromosómico.

Esta determinación no revela alteraciones relacionadas con el cromosoma Y.

El trabajo efectuado en el centro de educación especial "Alida España de Arana", no se encontró ninguna anormalidad en el estudio de la sexocromatina; por lo que su relación con el retraso mental es poco significativa.

Llama la atención los resultados encontrados con los cromatino-positivos, los cuales en ninguno sobrepasó el 15%, habiendo encontrado valores en porcentaje de 8% y 3%; por lo que no se descarta la posibilidad de anormalidades cromosómicas puras. (Mosaicos).

La determinación de la sexocromatina, no es útil para sexar a los individuos, ya que sexa equivocadamente a las mujeres con síndrome de Turner, y a los hombres con síndrome de Klinefelter.

Recomendaciones

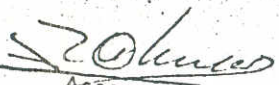
- 1.—Interesar a las autoridades que tienen el poder de decisión, para iniciar investigaciones tendientes a mejorar la presente y con ello poder incorporarla en nuestro medio como una prueba más en el estudio del retrasado mental.
- 2.—En nuestro medio debe tenerse presente esta ayuda diagnóstica, como un procedimiento adecuado y aplicable a nuestra realidad.
- 3.—Evaluar en mejor forma los datos correspondientes a valores bajos de sexocromatina, con posibilidad de su estudio de cariotipos.

Bibliografía

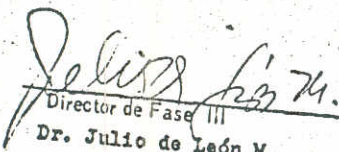
- 1.—Marquez Trujillo
Manual de Citogenética Humana.
- 2.—Mario González Ramos
El Consejo Genético en la Práctica Clínica
Primera Edición
1976.
- 3.—Diagnostic Cytology an ITS
Histopathologic Bases
Leopold G. Koss M.D.
Second Edition
1968.
- 4.—P. E. Bécker
Genética Humana
Tomo V/2
1969.
- 5.—Dimetilsulfóxido y el Retraso Mental
Tesis de Medicina
Dr. Carlos Manuel Monzón Letona
1976.
- 6.—Eldon J. Gardner
Principles of Genetics
Second Edition
1964.
- 7.—Keith L. Moore
The Sex Chromatin
Philadelphia, London
1966.
- 8.—Minerva Pediatr.
Barr Bodies in Relation to geographic and demographic
Factors.
Mar. 1976.
- 9.—Seminario sobre:
Organización de Servicios para el Retrasado Mental
O.P.S.
D.M.S.
1974.

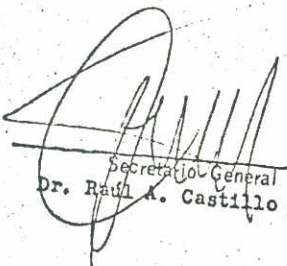
- 10.—Female trans-sexualist with abnormal Karyotype
Videla E. et al LANCET
Nov. 1976.
- 11.—P. E. Bécker
Genética Humana
Tomo I/1
Primera Edición
1971
- 12.—Minerva Pediatr.
May. 1977
29 (16) 1111-6
45XO/ 46XY mosaicism associated with cardiopathy and
a complex malformatie syndrome in a phenotypically
male subject.
Giavannucci Uzielli MI. et al.
- 13.—Harrison
Medicina Interna
Cuarta Edición
1973.
- 14.—The Journal of Pediatrics
August 1971
Unusual Turner mosaicism
- 15.—Nelson, Waldo, Textbook of Pediatrics
10 th ed. Saunders
USA 1975.
- 16.—Time
May. 8-72.
- 17.—Irwin H. Herskowitz
GENETICS
Saint Louis University
1962.
- 18.—Herencia y Desarrollo Embrionario
Aplicaciones técnicas a la embriología
John A. Moore
1968.
- 19.—Genética de los Transtornos Mentales
Eliot Slater-Valerie Convie
- 20.—Fundamentos del Desarrollo Mental
Wheeler y Perkins
1963.


Br. Miguel Angel Soto Galindo


Asesor
Dr. Julio Cabrera


Revisor
Dr. Mario Figueroa


Director de Fase III
Dr. Julio de León M.


Secretario General
Dr. Raúl A. Castillo Rodas

Vo.Bo.


Decano
Dr. Rolando Castillo Montalvo