

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias Médicas

INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA DEL
SINDROME DE CRI DU CHAT

TESIS

*presentada a la Junta Directiva
de la
Facultad de Ciencias Médicas
de la
Universidad de San Carlos de Guatemala*

por:

RAMIRO AREVALO JUAREZ

en el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE GENERAL

1. Investigación bibliográfica del Síndrome de CRI-DU CHAT:
 - a) Introducción
 - b) Objetivos
 - c) Desarrollo
 - c.1) Factores genéticos
 - c.2) Identificación de los cromosomas humanos por métodos de fluorescencia.
 - c.3) Análisis citoquímicos de los cromosomas
 - c.4) Técnicas de fluorescencia
 - c.5) Identificación de los cromosomas por los espectros de fluorescencia
 - c.6) Aplicación en la citogenética clínica
 - c.7) Aspectos clínicos de las aberraciones cromosómicas
 - c.8) Influencia del número de genes
 - c.9) Cariotipo humano
 - c.10) Trisomía 21
 - c.11) Trisomía 18
 - c.12) Trisomía 13
 - c.13) Trisomía C.
 - c.14) Anomalías por defecto o monosomías
 - c.15) Síndrome del CRI DU CHAT
 - d) Fotocopias ilustrativas del Síndrome del CRI DU CHAT
 - e) Conclusiones
 - f) Bibliografía

A INTRODUCCION

El presente trabajo constituye la actividad dirigida a la Investigación Bibliográfica relacionada con la investigación científica cuyo tema se denomina: "SINDROME CRI DU CHAT". Este síndrome se caracteriza por tener como etiología las anomalías por defecto, o monosomía, de uno de los cromosomas, responsable de transmitir los caracteres genéticos a los descendientes directos o sea descendientes consanguíneos.

En general, una monosomía parece revestir más gravedad que una trisomía, es decir otro tipo de alteración cromosomal. Así, ninguna monosomía, para un autosoma completo, es compatible con la vida. Pero, a pesar de lo anterior, todas las anomalías monosómicas que se conocen son solamente parciales, afectando la pérdida a un segmento cromosómico, pero no en la totalidad de un cromosoma. Así vemos que el presente síndrome se caracteriza por delección parcial del brazo corto del cromosoma 5, que fue descubierto apenas hace 10 años; de allí que sea muy raro, en lo que se conceptúa a bibliografía y documentación literaria que se relacione con este síndrome, puesto que, hasta la fecha, se han reportado en todo el mundo un total aproximado de una cifra por debajo de 1,000 casos, ninguno en Guatemala.

La importancia relativa de los procesos en los cuales los factores genéticos desempeñan un papel fundamental ha aumentado a medida que se han comprendido mejor y se han tratado también mejor, la etiología de enfermedades, como las infecciosas y las de la nutrición, etc. La variabilidad, aunque previsible del cuadro clínico en un trastorno genético en el cual un agente etiológico, un gen, opera desde el interior del cuerpo, lo que es muy similar a lo que ocurre en una enfermedad infecciosa en el cual el agente etiológico invade desde afuera.

B OBJETIVOS

A. Para la investigación:

1. Que mediante la revisión bibliográfica podamos enfocar en mejor camino la investigación del Síndrome CRI DU CHAT.
2. Basados en experiencias anteriores y de acuerdo a la reacción sintomática manifestada se pueda enfocar fácilmente el síndrome a estudiar.
3. Que mediante una investigación bibliográfica, podamos determinar una mayor relación de las manifestaciones presentadas en la literatura.

B. Para los estudiantes:

1. Que el estudiante conozca y aprenda a manejar todo tipo de literatura y que nos permita una orientación adecuada.
2. Que esté en capacidad de interpretar literatura escrita en cualquier tipo de idioma extranjero.
3. Que el estudiante no sólo tome en consideración literatura existente en bibliotecas facultativas, sino que también trate y conozca el uso de bibliotecas particulares y pueda utilizar todo tipo de literatura escrita para el caso.
4. Que el estudiante comprenda las bases del problema y analice sus diversas expresiones clínicas.
5. Que el estudiante desarrolle capacidad de análisis, de datos y sus síntesis para definir el problema del paciente.
6. Que el estudiante reconozca los factores emocionales y problemas que causan el retraso mental, no sólo en la persona del paciente sino en toda la familia y la sociedad.

7. Que el estudiante comprenda que después de definir los problemas de casos individuales, el plan de acción racional, dependan del adecuado manejo de la familia afrontando el problema a nivel global y familiar.
8. Que el estudiante analice la frecuencia y trascendencia del problema del retraso mental y sintético para el nivel de comprensión en la etapa de su desarrollo.
9. Para que el estudiante comprenda los diferentes métodos a seguir en un trabajo de investigación.
10. Para que el estudiante comprenda y desarrolle habilidades para resolver un trabajo de investigación.
11. Que reconozca los recursos guatemaltecos de tratamiento y rehabilitación del paciente.

B. Para la familia:

1. Que la familia comprenda la importancia del problema y la conducta a seguir en un paciente afectado.
2. Que la familia comprenda las causas y factor del problema para un mejor manejo del paciente.
3. Que la familia trate de adaptar al miembro afectado en todo lo que esté a su alcance, mediante orientación adecuada al medio en que se desenvuelva.
4. Que la familia aprenda a afrontar el problema y desarrolle capacidades accesibles de resolverlo en forma positiva.

C. Para la sociedad:

1. Que los miembros de una comunidad estén en condiciones de poder influir en el tratamiento del paciente con retraso mental.

2. Que la sociedad acepte como un problema común la enfermedad mental y permita una mejor adaptación de los pacientes al medio en que se desenvuelvan.
3. Que la sociedad comprenda que este tipo de problemas afecta a toda la comunidad de un lugar por igual.

C. DESARROLLO

c.1) FACTORES GENETICOS:

El huevo fecundado:

La vida del niño empieza con la fecundación del óvulo. La estructura y composición del huevo fecundado influyen en los rasgos somáticos y mentales futuros del nuevo individuo, pero es también indispensable un ambiente favorable para la diferenciación embrionaria coordinada y el crecimiento intrauterino. Las anomalías en los elementos del cigoto, así como los trastornos en el ambiente prenatal, pueden dar origen a defectos congénitos o a la formación de puntos de menor resistencia en la raíz de las enfermedades crónicas de la infancia. Las anomalías de los cromosomas y de los genes provocan muchos de los defectos observados en la infancia. Además, se conocen algunos factores ambientales nocivos capaces de alterar el desarrollo de un cigoto por lo demás sano, y ser causa, de este modo, de que se produzcan anomalías. Estos factores tienen particular interés, pues aparecen más asequibles a las medidas preventivas que los factores patológicos prenatales. El desarrollo prenatal está regulado por una continua interacción de genes con su citoplasma circundante, el cual reacciona a su vez con el ambiente intrauterino y extramaterno. Este proceso continuo puede considerarse como una cadena de reacciones fisicoquímicas muy complicadas, que pueden interrumpirse por la injerencia de factores genéticos así como ambientales. En realidad las anomalías determinadas por factores genéticos pueden ser imitadas por trastornos ambientales y manifestarse por fenocopias no hereditarias de efectos hereditarios.

El material genético esencial de los cromosomas está constituido por las estructuras intracelulares de forma helicoidal que llevan los genes, el ácido desoxirribonucleico, o el DNA. En la especie humana, el espermatozoide y el óvulo (gametos) aportan cada uno una serie de 23 cromosomas; el huevo fecundado y las somáticas que de él derivan por mitosis contienen, por tanto, dos de estas series, es decir, un total de 46 (44 cromosomas somáticos y 2 sexuales). De este modo los gametos se denominan haploides, y las células somáticas, diploides.

Los gametos haploides para la próxima generación derivan de las células diploides de las gónadas mediante una división reductora, o meiosis, en la que los cromosomas homólogos se aparean y luego se separan dirigiéndose un miembro del par a un polo de la célula en división, y el otro, al polo opuesto. De este modo cada una de las dos nuevas células tiene una serie de 23 cromosomas para contribuir a la nueva generación. Cuando el homólogo se separa, depende del azar que un miembro materno o paterno del par se dirija a un determinado polo, de tal modo que cualquier célula germinal contiene una mezcla fortuita de cromosomas maternos y paternos. Esto suministra la base física para la segregación de los genes. La estructura y función de las proteínas vienen determinados genéticamente. Para cada polipéptido existe una correspondiente región cromosómica que determina la ordenación de sus aminoácidos. Se supone que esta determinada zona del DNA es el gen del correspondiente polipéptido.

Toda alteración de un gen producirá una modificación en el polipéptido correspondiente y en la proteína de la que el polipéptido forma parte. Este cambio puede conducir a una función alterada de las proteínas y a una variación correspondiente en el desarrollo o función del organismo, como en las personas con hemoglobina drepanocita.

En la mayor parte de las variaciones determinadas genéticamente no ha sido identificada la alteración bioquímica subyacente, y se puede simplemente considerar el gen como un locus de un cromosoma, portador de una información relacionada con una característica particular o rasgo del organismo. Puesto que los cromosomas forman parejas, los genes también están apareados y los dos miembros de un par pueden llevar una información similar o diferente en relación con el rasgo que determinan, tal como la existencia de 5 ó 6 dedos, la presencia o ausencia de melanina, la existencia o falta de antígeno hematógeno, etc. Si los dos miembros de un par genético son portadores de una información similar, se dice que la persona es homocigota para dicho par genético. Si los miembros de un par genético llevan una información diferente, la persona es heterocigota. En este caso el rasgo resultante puede ser determinado por uno solo de los miembros del par, caso en el cual el gen expresado se conoce con el nombre de dominante, mientras que el otro, que no llega a manifestarse se denomina recesivo. La apariencia externa, o conjunto de rasgos, se denomina fenotipo, mientras que la constitución genética subyacente se conoce con el nombre de genotipo.

C.2 IDENTIFICACION DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS POR METODOS DE FLUORESCENCIA

Los estudios citoquímicos mediante el microscopio óptico sobre la composición química de los cromosomas en metafase, han determinado recientemente considerables avances en los métodos de identificación de los cromosomas. Estos avances revisten una importancia particular para los trabajos realizados con material obtenido a partir de mamíferos, debido a sus evidentes consecuencias para la Medicina.

En muchas especies de mamíferos, entre ellas el ser humano, las pequeñas dimensiones y, a menudo, el gran número de cromosomas, han dificultado hasta el momento presente este tipo de investigaciones. Así, en el ser humano pudieron identificarse hasta hace poco sólo 13 de los 24 tipos distintos de cromosomas, siete aplicando técnicas autoradiográficas complicadas. No era posible, en absoluto, una identificación regional, si se exceptúa la de los brazos cortos y largos de los cromosomas ya identificados.

C.3 ANALISIS CITOQUIMICOS DE LOS CROMOSOMAS

Con el fin de estudiar los cromosomas en metafase de los mamíferos, hemos aplicado en los últimos años diversos, según literatura, métodos citoquímicos —principalmente sobre ultramicroespectrofotometría— hasta llegar cerca de sus límites físicos. El principal objetivo era desarrollar métodos para reconocer los cromosomas individuales y, luego idear técnicas relativamente sencillas de identificación de pares de los cromosomas como de sus partes, con el fin de obtener datos sobre las diferencias químicas entre las diversas regiones cromosómicas.

Con el empleo de los métodos ultramicroespectrográficos arriba mencionados es posible determinar en los cromosomas individuales el contenido de la sustancia primaria portadora de genes; el ADN. Sin embargo, en el ser humano, muchos cromosomas son tan pequeños que el margen de error de este método sólo permite la clasificación de algunos de los cromosomas. Pueden obtenerse algunos datos de utilidad midiendo la distribución del ADN a lo largo de los diversos cromosomas. Estos modos o espectros de distribución, son a menudo muy característicos y pueden usarse

para la identificación de los cromosomas en muchas especies.

C.4 TECNICAS DE FLUORESCENCIA

Para que un método sea de utilidad, deben satisfacerse tres condiciones. Por una parte, la resolución óptica debe ser al menos tan alta como la permitida por el microscopio usual empleado, y preferentemente aún mayor. Por otra parte, el método debería proporcionar datos suficientemente detallados sobre la distribución del ADN, debido a que con frecuencia no son fáciles de definir los detalles sobre el tipo de distribución del ADN. Finalmente, sería muy conveniente determinar de forma objetiva las características del espectro, al objeto de poder estudiar en términos estadísticos la constancia de la distribución y también para obtener datos precisos sobre peculiaridades de los cromosomas, como por ejemplo translocaciones u otras aberraciones cromosómicas.

Un método que ha sido desarrollado muy frecuentemente y que satisface los requisitos anteriores, es el método que se basa en la unión de sustancias fluorescentes a los componentes básicos del ADN. En consecuencia, la distribución de la fluorescencia viene determinada por la cantidad local de ADN y también por la accesibilidad estérica del ADN, que varía considerablemente de una región cromosómica a otra, creándose así un espectro de distribución de la fluorescencia muy diferenciado a lo largo del cromosoma. Se ha ensayado un número bastante considerable de sustancias distintas. Se han obtenido los mejores resultados con un derivado de la quinacrina (mostaza de quinacrina, QM) y con la quinacrina (Q).

Por diversas razones ópticas, la resolución del microscopio, cuando se emplean métodos de fluorescencia, es unas dos veces superior a la de la microscopía convencional. Una segunda ventaja, muy importante, es que los espectros de distribución de la distribución de la fluorescencia pueden ser registrados en forma objetiva mediante instrumentos relativamente sencillos —sería considerablemente más difícil valorar de este modo las preparaciones teñidas de forma convencional, y además se requeriría un instrumental mucho más complejo.

Las tinciones con QM y Q del material humano son técnicamente

simples como los métodos de tinción usuales de la sangre. Las figuras mostradas se han obtenido utilizando sangre cultivada durante un corto periodo de tiempo.

C.5 IDENTIFICACION DE LOS CROMOSOMAS POR LOS ESPECTROS DE FLUORESCENCIA:

En la figura 2 se muestra una metafase humana en el microscopio de fluorescencia. Ciertas regiones cortas contrastan tan netamente con las bandas en la Vicia faba. Sin embargo, aparte de esto, puede apreciarse un espectro de bandas finas en todos los cromosomas. Este espectro tan característico es el que permite identificar todos los cromosomas humanos, así como regiones cromosómicas individuales.

En la figura No.3 se muestra el cariotipo humano. La intensidad de la fluorescencia a lo largo del cromosoma puede ser registrada con facilidad y de forma objetiva mediante un equipo relativamente sencillo. Los espectros de fluorescencia del cariotipo humano se reproducen en esta fotografía en forma objetiva.

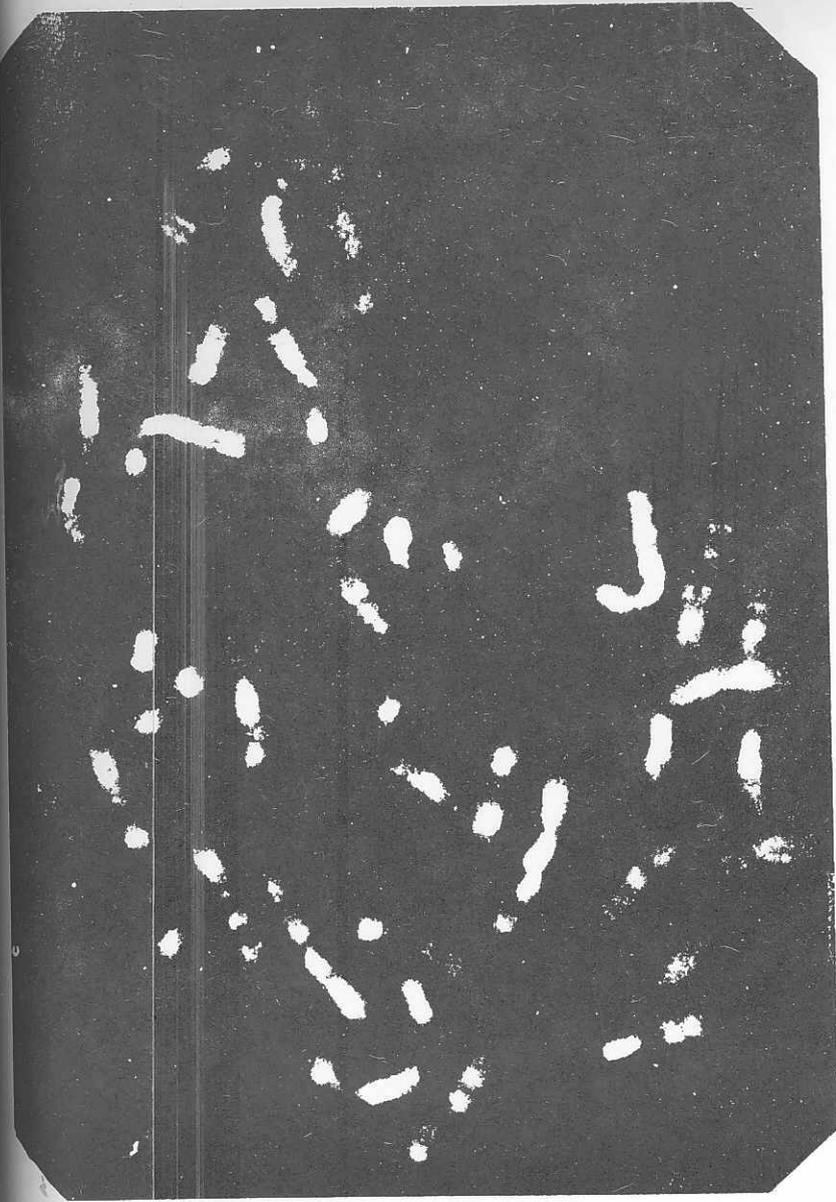


Figura 2.
CROMOSOMAS en metafase de una persona del sexo masculino. Tinción con mostaza
de quinacrina.

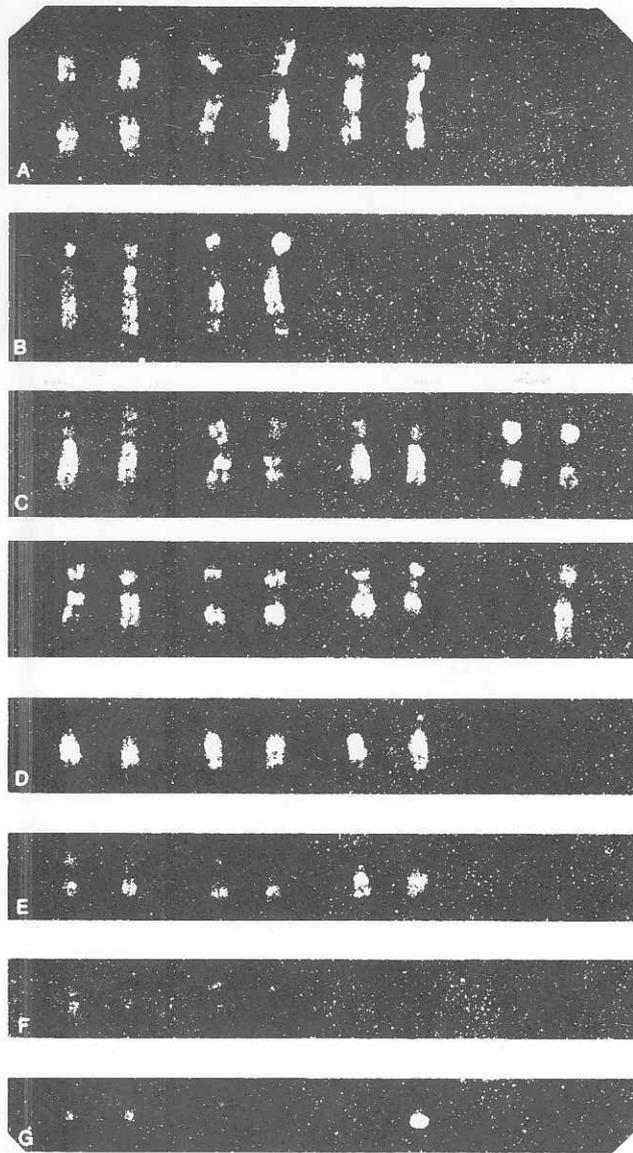


Figura 3
Cariotipo humano. Tinción con mostaza de quinacrina.

Esta descripción del cariotipo humano arriba mencionada manifiestan los estudios bastante amplios que se han realizado para establecer la conducta y constancia de los espectros de distribución de la fluorescencia. Se han analizado unos 30,000 espectros de fluorescencia, parcialmente con la ayuda de un computador. Con excepción de ciertas secciones de escasa longitud los espectros han resultado ser bastante conservadores, constantes y reproducibles. En consecuencia, que también constituyen una base bastante sólida para los estudios de identificación. Es tal su constancia, que también pueden ser usados para la determinación de las diversas regiones, lo cual reviste una importancia particular para muchos estudios médicos, por ejemplo los de análisis de aberraciones.

Ciertos cromosomas (3, 4, 13, 14, 15, 21, 22 e Y) tienen regiones de escasa longitud, que varían de un individuo a otro. En general, contienen un segmento de intensa fluorescencia. Globalmente consideradas, estas regiones no representan más del 1 - 2^o/o de la longitud metafásica total, de tal modo que no dificultan la labor de identificación; por el contrario, a menudo constituyen una gran ayuda. Estas características (marcadas con "v") tienen también un interés especial en Medicina Forense, ya que son transmitidas hereditariamente de forma directa.

Como es sabido, varios grupos de autores han estudiado la posibilidad de seleccionar automáticamente los cromosomas mediante un computador. La longitud de los cromosomas y la relación entre los brazos son los criterios de selección generalmente empleados, aunque no proporcionan mucha más información que la que permite clasificar los cromosomas en 7 grupos. Junto con K. Castleman y otros han desarrollado un aparato perfeccionado de este tipo, han utilizado actualmente los espectros de fluorescencia para conseguir una selección automática de todos los tipos de cromosomas mediante un computador; estas experiencias parecen muy prometedoras.

Recientemente, diversos han propuesto otros métodos, que proporcionan información sobre detalles de los cromosomas. Los métodos más prometedores de identificación son los basados en la tinción de Giemsa, después de ciertos trabajos a base de tratamientos preparatorios: estos métodos parecen determinar una desnaturalización parcial del ADN, así como una cierta extracción de proteínas. Los espectros de distribución del colorante se asemejan considerablemente a los espectros de fluorescencia, lo que es lógico

debido a que probablemente la base que fija el colorante también juega un papel importante en estos métodos. Dichos métodos son particularmente adecuados para la labor clínica de rutina, debido a que permiten el uso de un microscopio ordinario, pero, como hemos visto anteriormente, la resolución óptica es algo inferior y no existe ningún procedimiento sencillo para medir los espectros.

El procedimiento de rutina en los estudios de fluorescencia comprenden la microfotografía de fluorescencia, la obtención de copias de los negativos y la selección de las imágenes de cromosomas por medios visuales. El ojo humano aprende rápidamente a identificar todos los tipos de cromosomas. Los métodos de medida pueden proporcionar una información adicional valiosa, particularmente para los estudios de las aberraciones cromosómicas y los de tipo estadístico. La fotografía es el procedimiento estandar por razones puramente prácticas. Por lo que respecta a la fluorescencia, la fotografía elimina la desventaja de la degradación de la fluorescencia durante la irradiación un fenómeno exhibido prácticamente por todos los fluorocromos. Además, la realización de las fotografías sólo representa una pequeña fracción de la vida útil de la preparación estudiada en el microscopio de fluorescencia.

Recientemente también se han desarrollado métodos basados en la televisión. Estos facilitan la labor de identificación y, sobre todo hacen mucho más fácil el estudio y análisis de las aberraciones cromosómicas, que cuando se emplea el procedimiento fotográfico. Una cámara de televisión observará el negativo fotográfico; luego, la imagen es elaborada electrónicamente de tal modo que sobre la pantalla del monitor puede estudiarse la imagen del cromosoma intensificando el contraste a voluntad. De esta manera pueden observarse hasta los más pequeños detalles del espectro en todos los cromosomas, tanto en las partes con una intensa fluorescencia como en las que la fluorescencia es débil, sin que además sea preciso realizar la tediosa labor de la reproducción fotográfica. Este procedimiento constituye una considerable simplificación incluso cuando se usan los métodos que se basan en la tinción de Giemsa.

El método de fluorescencia ha sido usado en otros muchos campos, de la investigación. Proporciona buenos resultados, por ejemplo en la identificación de los cromosomas en los híbridos de células somáticas, un campo de investigación de gran interés en la actualidad. Otros muchos

cariotipos han sido analizados de la misma manera que el humano, y los espectros parecen ser tan característicos que la identificación cromosómica por este procedimiento es factible en toda clase de los mamíferos, y posiblemente en otras también.

C.6 APLICACION EN LA CITOGENETICA CLINICA:

El descubrimiento de que todos los cromosomas humanos normales poseen un espectro de bandas de fluorescencia específico y reproducible, hace posible identificar las anomalías cromosómicas con mucho mayor detalle que hasta el presente. Los cromosomas suplementarios pueden ser identificados de manera específica, en vez de ser simplemente asignados a un grupo de cromosomas. Las anomalías cromosómicas pequeñas no pasan desapercibidas con mucha mayor exactitud que la naturaleza de las reordenaciones estructurales, incluso sin que sea preciso efectuar estudios de la meiosis. De este modo, el diagnóstico citogenético más exacto permite un estudio más detallado de la correlación entre el genotipo y el fenotipo, así como resolver una consulta genética en los casos de anomalías cromosómicas. Seguidamente consideraré de forma somera estos diversos aspectos, se hallará una detallada revisión en un estudio que haré posteriormente en este mismo trabajo.

Existen tres síndromes bien definidos de trisomía autosómica congénita en el ser humano: Las trisomías DI, 18 y G., de éstas, antes sólo la trisomía 18 podía ser identificada por examen citológico. El análisis de fluorescencia ha mostrado que las otras dos corresponden, una a una trisomía 13, la otra a una trisomía 21. El cromosoma 21 presenta, en ocasiones, una región de fluorescencia heteromorfa, que puede ser usada como elemento de diferenciación en el estudio del origen de la trisomía 21. En la única familia sobre la que se ha efectuado una comunicación, se puso de manifiesto que había tenido lugar una no-disyunción durante la primera meiosis en la madre.

Se ha descubierto que una serie de personas tienen un cromosoma supernumerario en el grupo C, que no puede ser considerado un cromosoma X. Han sido estudiados cinco de tales casos con la técnica de fluorescencia y la totalidad de ellos tenían un cromosoma 8 supernumerario, lo que indica la existencia de un nuevo síndrome de trisomía congénito, también debe señalarse que la trisomía 15, no es tan infrecuente como se suponía, pero que

causa trastornos tan graves en el feto, que provoca el aborto espontáneo.

La importancia práctica de las nuevas técnicas es quizá aún mayor en el caso de las aberraciones cromosómicas estructurales. La aberración cromosómica denominada Felidalfía, es un ejemplo de este tipo y que se encuentra en la mayoría de las personas con Leucemia Mieloide crónica. Si bien la naturaleza de este cromosoma no pudo ser aclarada con anterioridad, el espectro de fluorescencia indica claramente que se trata de un cromosoma 22 que ha experimentado una delección. Otros ejemplos de aberraciones estructurales son las translocaciones. Las personas normales portadoras, por ejemplo de una translocación que afecta a la totalidad del brazo largo de dos cromosomas acrocéntricos involucrados. Las translocaciones entre cromosomas no homólogos suponen probablemente un riesgo menor, mientras que las translocaciones sólo podían distinguirse mediante la realización de complicados análisis meióticos, pero, como se muestra en la actualidad este procedimiento es sencillo gracias a la técnica de fluorescencia.

En resumen, los estudios citoquímicos han revelado que los espectros, de distribución del ADN en los cromosomas en metafase pueden utilizarse para su identificación.

Se han desarrollado técnicas que se basan en el análisis de estos espectros, después de la fijación de sustancias adecuadas a las bases del ADN. De este modo se obtienen datos adicionales sobre el espectro del ADN, que pueden servir para la identificación de todos los cromosomas en metafase del ser humano y de otros muchos mamíferos. Gracias al empleo de agentes fluorescentes, es posible trabajar con un poder de resolución particularmente alto, y así, registrar los espectros con instrumentos sencillos, lo que amplía considerablemente las posibilidades de analizar las aberraciones cromosómicas, y en consecuencia de su aplicación clínica.

C.7 ASPECTOS CLINICOS DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS:

Aunque la citogenética humana tiene sólo unos quince años de antigüedad, se encuentra en plena evolución. En los últimos tiempos, la utilización de técnicas nuevas, tales como las que hacen uso de la fluorescencia y el tratamiento térmico, han permitido aumentar considerablemente la

información que los genetistas obtuvieron de los análisis, una mayor precisión en el diagnóstico de las enfermedades que resultan de aberraciones importantes, y no hay duda que en los próximos años se identificarán una serie de anomalías más difíciles de reconocer.

C.8 INFLUENCIA DEL NUMERO DE GENES:

En una célula normal, cada carácter hereditario es determinado por dos genes, uno procedente del padre y el otro de la madre. Lo mismo ocurre con todos los otros pares de cromosomas (excepto los Y & X que determinan el sexo), y en consecuencia, el número normal es de dos genes para cada carácter hereditario. Se estima que los 23 pares de cromosomas de una célula normal (es decir, 46 cromosomas individuales), contienen un total de 100,000 genes, aproximadamente. Por lo tanto, es evidente que cualquier alteración cromosómica afectará a un número muy elevado de funciones genéticas, por ejemplo, el cromosoma 21, que es el más pequeño de todos contiene al menos un centenar de genes, y quizás incluso militar.

Cuando se ha perdido la totalidad o parte de un cromosoma, o bien existe un cromosoma en exceso, es evidente que el estado patológico no será consecuencia de la deficiencia de la calidad de los genes, sino de su número, por ejemplo, cuando además de los dos cromosomas 21 normalmente presentes existe un cromosoma 21 aparecen triplicados (trisomía). Inversamente, si existe sólo un cromosoma 21 (monosomía) sólo se hallará presente un gen en vez de los dos normales.

Puesto que muchos de estos genes inducen la síntesis de enzimas se desarrollarán trastornos metabólicos; ciertas reacciones químicas tendrán lugar a una velocidad anormal, demasiado elevada en el caso de la trisomía y excesivamente baja en el caso de la monosomía. En estas condiciones, es evidente que la formación o la regulación del órgano más complejo del ser humano, el sistema nervioso central, sea particularmente sensible a estas anomalías cuantitativas, y que la inteligencia sea la más vulnerable de todas las funciones. Algunos de estos trastornos, incompatibles con la supervivencia del embrión o del feto, causan la muerte intrauterina del niño. De este modo, un gran número de abortos espontáneos son el resultado de una aberración cromosómica. En otras ocasiones es posible la supervivencia, pero el niño nace anormal. En ocasiones, el niño tiene un aspecto normal al nacer y el estado

patológico sólo se hace evidente más tarde, pudiendo aparecer incluso en el momento de la pubertad, como ocurren en ciertas anomalías de los cromosomas sexuales, otros trastornos tienen una acción más localizada y dan lugar a la malformación de ciertos órganos viscerales. Por ejemplo: todos los casos de trisomía 18 y casi la mitad de los casos de trisomía 21 sufren malformaciones cardíacas. Por último existen ciertos trastornos muy localizados que causan una leve malformación, una ligera distrófia, que en sí misma carece de una significación patológica grave, pero que asociada a otros trastornos muy característicos de una u otra anomalía cromosómica, reviste un gran valor diagnóstico.

C.9 CARIOTIPO HUMANO:

El método más usado para la observación del cariotipo humano es el que toma en cuenta la célula linfocítica pequeña de la sangre periférica para un estudio de los cromosomas mitóticos. Los linfocitos se hacen crecer en un medio nutritivo; a las 72 a 96 horas, se añade colchicina para detener la división celular en metafase. Las células son hinchadas mediante la aplicación de una solución hipotónica que separa los cromosomas entre sí; éstos son luego colocados sobre un portaobjetos y teñidos. Los cromosomas procedentes de metafase bien separados son fotografiados, recortados y ordenados en 7 grupos de acuerdo con la longitud del cromosoma y la posición del centrómero. Estas ordenaciones sistematizadas de los cromosomas procedentes de una sola célula se llama cariotipo. Por lo general suele ser posible efectuar la identificación morfológica para los cromosomas Y, 1, 2, 3, 16, 17, 18. Otras características del cariotipo normal pueden incluir satélites sobre los cromosomas acrocéntricos de los grupos D y G, así como una variación en la longitud de sus brazos cortos y diferencias en la longitud del cromosoma Y.

A continuación referiré a grandes rasgos las principales características de las anomalías autosómicas:

En 1959 se descubrió, por vez primera, que una anomalía cromosómica, la trisomía 21, era el factor responsable de la enfermedad hasta entonces denominada mongolismo. En los meses siguientes se descubrieron otras dos trisomías, una del cromosoma 13 y la otra del cromosoma 18.

C.10 TRISOMIA 21:

La trisomía 21, cuyo cuadro clínico es muy bien conocido y resulta de la combinación de una serie de pequeños signos. La mayoría de los niños con síndrome de Down, tiene 47 cromosomas y es trisomía para un cromosoma del grupo G; arbitrariamente se le denomina cromosoma 21. El cromosoma 21 adicional no supone consecutivo a una no disyunción durante el proceso meiótico en un gameto de los progenitores por lo general de la madre. Las deformidades faciales, que despiertan la sospecha desde la más temprana infancia, permiten establecer un diagnóstico precoz. Las características más sobresalientes son las siguientes: a) trayectoria oblícuca desde arriba y afuera hacia abajo y adentro, de las hendiduras palpebrales; b) la existencia de un repliegue cutáneo, en el ángulo externo de los ojos, denominado epicanto; c) las orejas de pequeñas dimensiones, con un margen externo (helix) acusadamente replegado sobre sí mismo y el lóbulo poco desarrollado; el aspecto de la lengua, que es gruesa y aparece fisurada, con papilas muy desarrolladas; e) un perímetro craneano reducido (microcefalia); f) en las manos, los dos pliegues palmares (comúnmente denominados "líneas de la cabeza" y "línea del corazón") se unen para formar una sola línea recta que atraviesa la palma de la mano; la forma achaparrada de los dedos, con un corto falángin de los dedos índice y meñique, y las peculiaridades de las huellas dactilares y las imágenes dermatoglíficas, también son características. Otro signo sugestivo es la marcada separación entre el primero y segundo dedo de los pies. La hipotonía generalizada, que afecta a estos niños, se manifiesta por una protusión del abdomen y por una reducción de la concavidad de la planta de los pies, y, asimismo contribuye a retrasar el momento en que el niño puede levantar la cabeza, sentarse y andar.

Etiológicamente, antes que se hubiera descubierto la aberración cromosómica, se sabía que la edad de la madre era un factor importante. Mientras que la incidencia de la enfermedad es del orden de 1/2000 en la descendencia de madres de menos de 30 años de edad, aumenta hasta 1/50 cuando la madre se halla en la edad premenopáusicas. La razón parece ser el aumento de la no disyunción cromosómica, que afecta particularmente al cromosoma 21, durante las divisiones meióticas de los ovocitos en la mujer de edad avanzada. Algunas veces, en aproximadamente el 3 al 4% de los casos, la no disyunción del cromosoma 21 es consecuencia de una translocación cromosómica en uno de los progenitores. En tal caso es independiente de la

edad de la madre, y este es el motivo por el que se busca sistemáticamente una anomalía de este tipo cuando la madre es joven

El tratamiento, la educación y la inserción en la sociedad de estos niños constituyen los principales problemas que plantea su deficiencia mental, el más grave trastorno, y puede decirse que las medidas para combatirla todavía son muy imperfectas. Sólo la administración de grandes dosis de vitamina B6 parece mejorar el desarrollo de la inteligencia, no excediendo el cociente intelectual, por término medio, del 40 al 50^o/o. Requieren una educación especial, prolongada y paciente. El pronóstico, la supervivencia, que durante mucho tiempo se creyó precaria, se ha hecho casi normal gracias a la antibioterapia, las vacunaciones, etc. La mortalidad durante los primeros años de la vida todavía es alta, pero se haya limitada a los casos en los que existe una afección visceral grave (en las cardiopatías sobre todo).

C.11. TRISOMIA 18:

El que esta enfermedad sea menos estereotipada en su forma de manifestarse y mucho más rara determina que, a veces, no sea correctamente diagnosticada en el momento del nacimiento. Las características son: a) el craneo pequeño y estrecho, con un occipucio prominente, es bastante característica; b) las orejas, cuyo eje mayor se haya dirigido hacia atrás, recuerdan a menudo a las de un fauno; c) la nariz es fina y existe un marcado retrognatismo; d) los dedos, que siempre están en flexión dan a la mano un aspecto muy característico; e) el dedo índice, extremadamente largo, cruza oblicuamente sobre el dedo medio, y el dedo meñique cruza el dedo anular; y f) las huellas digitales son anormales.

Existen malformaciones múltiples y graves de los órganos viscerales, que limitan la supervivencia a lo sumo a unas pocas semanas, durante las cuales no se manifiesta ningún desarrollo psicomotor.

El carácter de la enfermedad causa frecuentemente la muerte intrauterina. Puesto que los niños varones parecen tener una supervivencia más corta, esta enfermedad se observa principalmente en las niñas. Afecta aproximadamente un niño de cada 5,000. Los casos de translocación son muy raros. La edad de la madre juega un papel importante.

C.12 TRISOMIA 13:

Esta enfermedad aún es menos frecuente que la trisomía 18 y afecta a un niño de cada 10,000. Cuando se hayan presentes todas las malformaciones craneofaciales, el diagnóstico no ofrece dificultades. El cráneo, que es demasiado pequeño, con una frente deprimida y una retracción temporal, es característico, cuando simultáneamente existe aplasia del vértex con ulceración cutánea subyacente. De forma constante, existen anomalías oculares, que comprenden desde la microoftalmía hasta la anoftalmía. La hipoplasia de la cara se caracteriza por un labio leporino doble o completo o por cebocefalia. Las orejas, pequeñas, con un hélix "martilleado", aparecen situadas a un nivel muy bajo. Las extremidades son anormales: pies zambos, polidactilia que puede afectar a las cuatro extremidades, y uñas hipoplásicas, son algunas de las anomalías observadas. Las malformaciones graves de los órganos, que invariablemente existen, reducen la supervivencia a unas pocas semanas, aunque algunos casos raros han vivido varios años. Las malformaciones cardíacas más frecuentes son la comunicación interventricular o intraauricular. Las malformaciones de las vías ureogenitales y del tubo digestivo completan este cuadro muy grave de malformaciones múltiples. También pueden existir lesiones cerebrales, especialmente la arrinencefalia, muy características. También son características de este grupo, los trastornos hemáticos, consistentes en las expansiones nucleares de los leucocitos polimorfonucleares. La edad de la madre es un factor importante en la etiología de la enfermedad, muy frecuentemente, el cromosoma 13 en exceso está libre. Sin embargo existe una translocación entre dos cromosomas del grupo D.

C.13 TRISOMIA C:

Es un estado patológico debido a un cromosoma C supernumerario. Las técnicas de coloración especiales han demostrado que se trate de un cromosoma 8. Recuerda el Síndrome Dismófico denominado de Onicartrosis (uñas pequeñas, pseudo-artrogriposis, anomalías de las rótulas), son lesiones que en realidad afectan la totalidad del esqueleto. Destaca la infiltración del tejido celular subcutáneo de las palmas de las manos y las plantas de los pies, que confieren a los pliegues de flexión un aspecto acolchado. En general el retraso mental no es tan marcado como podría hacer temer la importancia

de la aberración cromosómica. Las malformaciones viscerales, múltiples, aunque no constantes, son responsables de la elevada mortalidad durante la infancia.

C.14 ANOMALIAS POR DEFECTO O MONOSOMIAS:

En general una monosomía parece revestir más gravedad que una trisomía. Así, ninguna monosomía, para un autosoma completo, es compatible con la vida. Todas las monosomías que conocemos sólo son parciales, afectando la pérdida a un segmento cromosómico, pero no a la totalidad de un cromosoma.

C.15 SINDROME DEL CRI-DU CHAT:

Este es un síndrome, que se conoce desde 1963, es muy raro, y hasta la fecha, el número total de casos comunicados es probablemente inferior a 1,000 casos reportados, en todo el mundo.

Se caracteriza por una delección del brazo corto de un cromosoma 5 de este modo el paciente es monosómico, para una porción del brazo corto. Aunque han sido observados muchos casos, se desconoce su incidencia, algunos pacientes pueden pasar inadvertidos, ya que el característico llanto puede desaparecer en los primeros meses de la vida.

Las hembras resultan afectadas con mayor frecuencia que los varones, no existe relación con la edad materna, la edad gestacional es normal, el peso de nacimiento medio es de 2,570g. Y la tasa de mortalidad es baja. Los hallazgos clínicos no son tan característicos como los de los síndromes trisómicos. El signo más frecuente es el llanto peculiar debido a una pequeña epliglotis y laringe. El llanto es similar al de un gatito, caracterizándose por una formación tensa y de tono alto.

Otros hallazgos incluyen:

1. Cuerpo pequeño;
2. Cara de luna;
3. Microcefalia;

4. Grave retraso mental;
5. Oblicuidad hacia abajo de las fisuras palpebrales;
6. Epicanto;
7. Hiperterolismo;
8. Estrabismo;
9. Conductos auditivos anormales, malformaciones esqueléticas menores, cardiopatías congénitas.

Al igual que con los síndromes trisómicos, los pacientes con el síndrome de CRI-DU-CHAT ó llanto de gato, presentan un gran parecido entre sí, en los primeros dos años de la vida y también durante la primera infancia.

En cerca del 10o/o de estos pacientes la delección se hereda de un padre normal, "portador equilibrado". De este modo el análisis cromosómico de los padres es imprescindible para poder calcular los riesgos de recidiva.

Si los cariotipos paternos son normales, los riesgos de recidiva son probablemente bajos.



Foto No. 1.

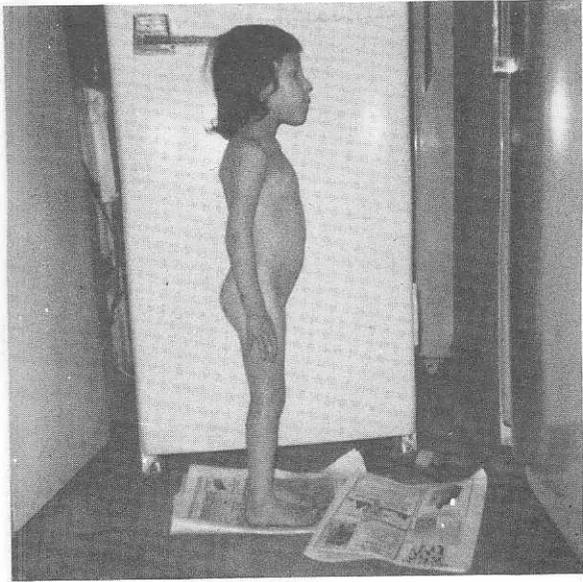


Foto No. 2

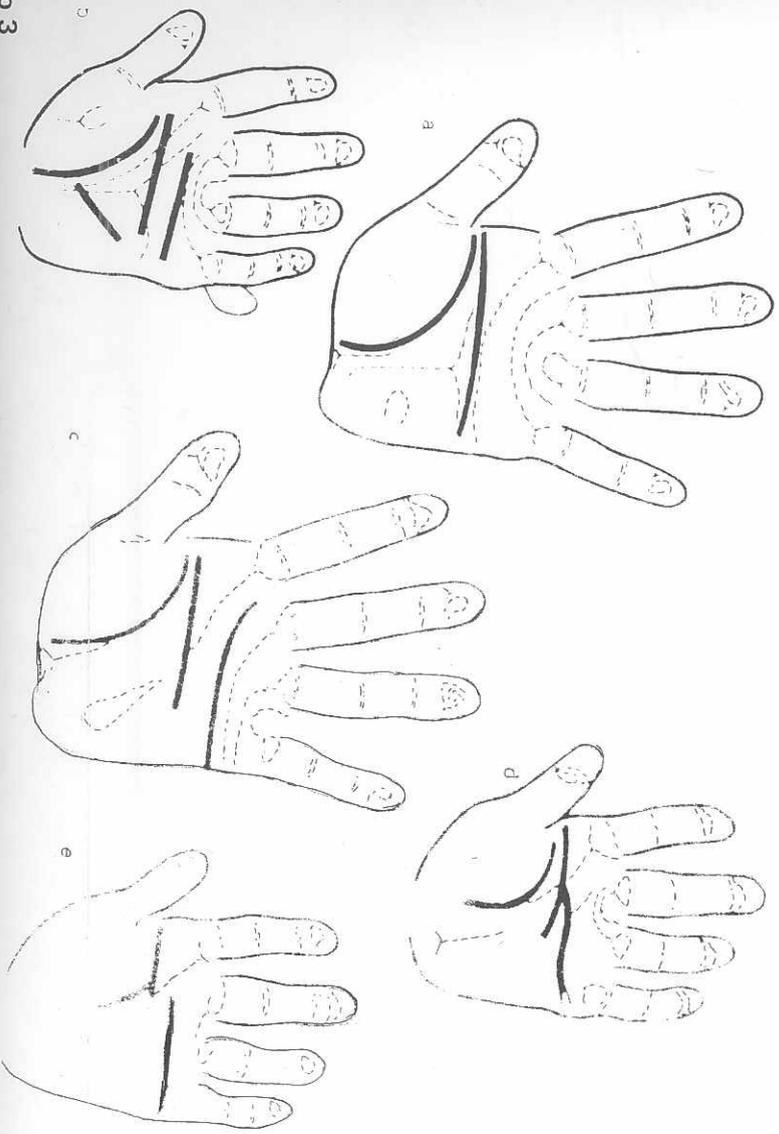


Foto 3

Pliegues palmares y dermatoglifos de diferentes casos de anomalías cromosómicas a) Trisomía 21; b) Trisomía 13; c) Mano Normal; d) trisomía 18; e) Síndrome de Cri Du Chat.



Foto 4
Fasies en el síndrome de
CRI DU CHAT.

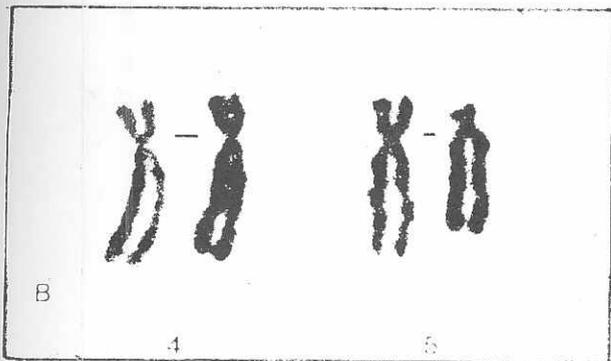


Foto 5
Deleción del brazo corto del
cromosoma 5, responsable de
el síndrome de CRI DU CHAT.

E CONCLUSIONES

10. Después de haber consultado múltiple y variada literatura, folletos actualizados, revistas, revistas topográficas, libros, etc., llegué a concluir lo siguiente:
 - a) Que los estudios citoquímicos han revelado que los espectros de distribución del ADN en los cromosomas en metafase pueden utilizarse para su identificación.
 - b) Gracias al empleo de agentes fluorescentes es posible trabajar con un poder de resolución particularmente alto y, así registrar los espectros con instrumentos sencillos, lo que amplía considerablemente las posibilidades de analizar las aberraciones cromosómicas y, en consecuencia, las posibilidades de aplicación clínica.
 - c) Que las afecciones que fueron detalladas en el presente trabajo son hasta la fecha las más frecuentemente encontradas, y bien es importante saber que las manifestaciones físicas y clínicas que se dan a conocer sólo representan una fracción de la patología cromosómica.
 - d) Que la importancia médica de las enfermedades cromosómicas humanas varía esencialmente con su frecuencia, puesto que se estima que todos los síndromes conocidos, considerados globalmente, afectan a un niño de cada 200 en el momento de su nacimiento. Lo que nos permite razonablemente suponer que existen otras anomalías demasiado sutiles para poder ser detectadas por los métodos clásicos actuales.

F
BIBLIOGRAFIA

1. *Génética Humana*: Por julio César Ortiz. Editorial Universitaria. Buenos Aires, Argentina. Segunda Edición, Págs. 50-60.
2. *Tratado de Pediatría*: Waldo E. Nelson. Editorial Salvat. Buenos Aires, Argentina. Sexta Edición, Págs. 315-332. T.I.
3. *Medicina Interna*: Harrison. Cuarta Edición, Págs. 1720-1726.
4. Trabajo presentado al Primer Congreso sobre "Problemas de la Niñez Guatemalteca" por el Centro Psicopedagógico del Instituto Neurológico de Guatemala.
5. *Cariotipo Humano Normal*: Caspersson T; Zech L. y Johansson C; Modest. Berlín 1970. Págs. 215.
6. *Aplicaciones en la Citogenética Clínica*: Caspersson T.; Lindsten J.; Lomakka G.; Zech L.
7. *Semiología Médica y Técnicas Exploratorias*: por J. Suros. Editorial Salvat. Barcelona, España. Quinta Edición 1973.
8. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*: por Best y Taylor. Editorial Utea. México, México. Tomos I y II, 1954.
9. *Tratado de Patología*: por Stanley L. Robbins. Editorial Interamericana. México, México. Tercera Edición, 1968.
10. *Human Genetics*: por Reginald Ruggles Gates. New York U.S.A. Págs. 1290-1292, Cuarta Edición Tomo II.

Arévalo

Br: Ramiro Arévalo Juárez

Valdez

Asesor Doctora Gloria Valdez

Ovalle

Revisor Doctor Carlos Ovalle

León

Director de Fase VII

Doctor Julio DE León

Castillo

Secretario General

Doctor Raul A. Castillo

Vo.Bo.

Montalvo

Decano

Doctor Rolando Castillo Montalvo