

**HECHOS CLINICOS** establecidos por primera vez en nuestro país.

## Tres síndromes de etiología genética

Roberto Quadrelli \* Alicia Vaglio \*\* y Pedro Silva \*\*\*

### 1) Síndrome de la tetra XY

Cuando examinamos por primera vez este chico, tenía 30 días de edad. Nos lo fue enviado por el Dr. Ruben Santana en 1ª instancia, y por el Prof. Ramón Negro en una 2ª instancia.

#### ANTECEDENTES PRE-NATALES

Embarazo controlado por médico. En el 1er. trimestre de gestación la madre relata un "resfrío", que duró 10-12 días. Movimientos fetales a partir del 4º mes de embarazo. Vitaminas (Iberol) y 15 inyecciones para "retener el embarazo".

#### ANTECEDENTES NATALES

Parto a término, por cesárea. A la madre le relatan que el niño "nació axfijado". Fue puesto en incubadora por 48 horas. Pesó al nacer 3.150 gramos. Se ignora la talla.

#### EXAMEN

Peso: 3.120 gramos. Talla 48 cms. P.C. 35 ½ cms. Como elementos semiológicos a destacar, el niño presentaba: discreto aplanamiento en región occipito-parietal, con sensación táctil membranosa a ese nivel; raíz de nariz ancha; orejas con hélix hiperplegado y micrognatia. En las manos presentaba pliegue único palmar bilateral y clinodactilia del 5º dedo también bilateral.

En genitales externos las malformaciones eran llamativas; el escroto bien pigmentado y corrugado, pero se presentaba parcialmente bilobulado por un surco medio profundo; el pene pequeño y de aspecto clitoridiano.

La genealogía lo muestra como único caso en la familia; en su hermandad se destaca un

aborto de 2 meses de gestación; edad paterna de 55 y materna 40 años al momento del nacimiento del paciente; no se detecta consanguinidad parental.

La lectura directa de los dermatoglifos, muestra presencia de figuras no habituales en la población general.

Frente a este cuadro clínico donde no existen malformaciones mayores y las más conspicuas se hallan en genitales externos, se planteó una anomalía del cromosoma sexual X, numérica o estructural.

Con este enfoque se realizó el estudio de la cromatina sexual del cromosoma X en mucosa yugal y método de Feulgen: en 100 células contadas, se encontró la presencia de 1 corpúsculo de Barr, en 13 células; de 2 corpúsculos de Barr, en otras 13 células; y 6 células se presentaron con 3 corpúsculos de Barr, lo que hace un total de 32 % de células cromatino-positivas. Este resultado es anormal para el fenotipo masculino que presentaba el paciente.

El cuadro clínico unido a una cromatina de cromosoma X con hasta tres corpúsculos por célula, plantea como diagnóstico a confirmar por el estudio cromosómico el Síndrome de la Tetra XY, es decir, una anomalía de cromosoma sexual X por exceso del mismo.

Volvimos a ver al paciente a los 17 meses de edad, mostrando el examen clínico:

Peso: 9.4 Ks. (correspondiente a percentilo 3). Talla: 78 cms. (corresponde a percentilo 10 para su edad). Envergadura: 76 cms. y P.C. 44 cms. (por debajo del 2 %, es decir, por debajo de 2 desviaciones standard en menos).

Caminó a los 16 meses y al momento del examen los padres relatan que el chico "aún no habla". Tampoco "controla esfínteres". Estos elementos más los datos antropométricos revelaban un retraso en el crecimiento y desarrollo.

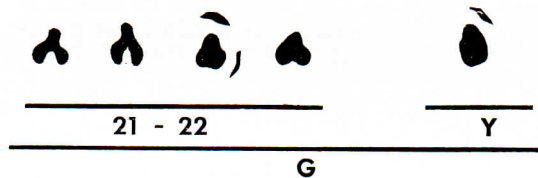
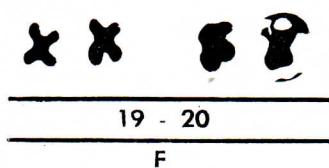
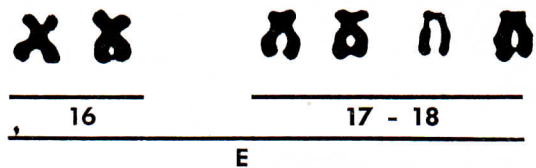
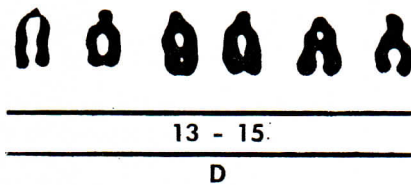
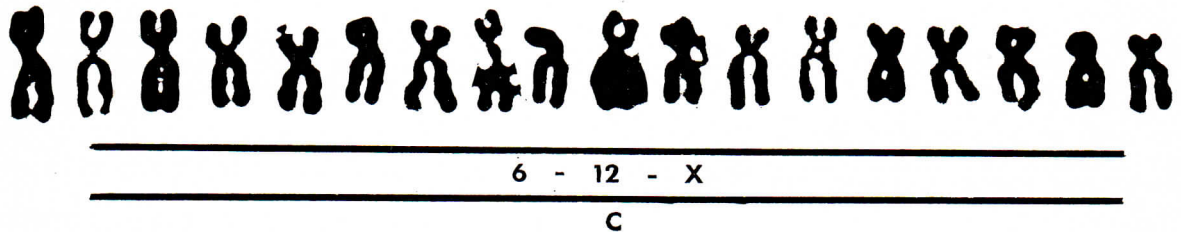
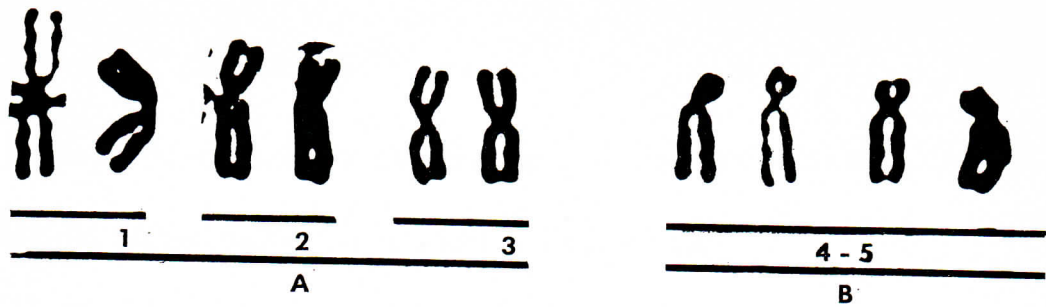
Las características somáticas ya descritas se mantenían, a excepción de la sensación táctil membranosa descrita en la región occipito-parietal que había desaparecido.

Se realizó entonces el estudio cromosómico por cultivos de linfocitos de sangre periférica y método standard, encontrándose en las metafases analizadas 49 cromosomas, sobrando 3 en el grupo C.

\* Jefe del Servicio de Genética Médica.

\*\* Técnica del Laboratorio de Citogenética.

\*\*\* Ayudante del Servicio de Anatomía Patológica (Jefe Dr. Mautone).  
Hospital Central de las FF.AA. Montevideo, Uruguay.



## CONCLUSIONES

Los hallazgos clínicos, de la cromatina sexual y del estudio cromosómico, permiten establecer con certeza el diagnóstico de Síndrome de la Tetra XY, cuya fórmula cromosómica correspondiente es de 49, XXXXY.

Nos pareció de interés práctico presentar a Uds. este paciente, que revela la importancia de la genética médica en el establecimiento de una etiología en forma certera, más aún, a temprana edad como en este caso. De esta forma podrá establecerse un pronóstico bien definido tanto para el pediatra como para la familia, en lo que respecta al niño.

Para el pediatra: que tendrá una visión clara y definida del paciente, sujetando el manejo del chico a la etiología de la enfermedad; para la familia, la orientación dirigida que deberá ponerse en la educación del niño, ya que la oligofrenia más o menos profunda siempre está presente en este síndrome.

## 2) Síndrome de Gruber o síndrome de Meckel

### ANTECEDENTES PRE-NATALES

A este síndrome llegamos a través del Dr. Mario Olazábal, quien nos llama en consulta porque a raíz de un control obstétrico, constata una microcefalia in útero, en una pareja que relata un niño malformado en parto anterior.

Se hace estudio radiológico que confirma la microcefalia, en un embarazo con edad gestacional de 36 semanas.

Los antecedentes de la familia revelan una pareja consanguínea, edad paterna de 30 y materna de 27 años al momento de esta 1er. entrevista que en abril de 1969, como producto de su primera gestación habían tenido un malformado de 3.800 gramos de peso, ignoraban la talla, clínicamente de sexo masculino. El niño había fallecido a los "3 minutos" según rezaba la historia.



El informe anatómico-patológico revelaba: "(microcefalia, con cistomeningocele occipital. Polidactilia en ambos miembros superiores y pie izquierdo. Hidrocele bilateral. Poliquistosis renal)". (Dr. Mautone).

No había ningún otro tipo de antecedentes en la familia que sugiriese patología de origen genético.

Desde el año 69 al 75, la pareja había realizado un estricto control de natalidad, ya que adjudicaba el niño malformado al "virus de la hepatitis", cuadro este último que había presentado la madre en los meses previos al primer embarazo.

## ANTECEDENTES NATALES

El obstetra decide la inducción del parto a las 37 semanas de gestación. A esta altura de nuestra tarea, no poseíamos diagnóstico nosológico alguno. Sólo sospechábamos con bastante convencimiento la etiología genética en dos hermanos malformados, si bien del último sólo teníamos el dato de la microcefalia, in útero.

Asistimos al parto ya que era de vital importancia intentar establecer diagnóstico a los efectos del asesoramiento genético, y sospechábamos la muerte neo-natal según sucedió con el anterior chico.

El 3-11-75, nace niño polimalformado, de sexo indefinido, con un peso de 3.400, de talla de 44 cms., con P.C. de 29 cms. El niño nace con vida (presentaba latidos cardíacos), no respiró clínicamente y fallece en pocos minutos.

## EXAMEN

El examen clínico demostró como hechos a destacar:

Cabeza: microcefalia severa con frente huidiza, de tipo braquicéfalo, deformado paracientemente por acción del forceps.

En la región occipital: encéfalocele.

Aberturas parpebrales con oblicuidad mongoloide.

Nariz recta, de base muy ancha en toda su extensión y punta roma.

Boca: de conformación normal, sin labio leporino, no paladar hendido ni ojival.

Orejas: de implantación normal con hélices desplegada en tercio superior.

Perfil: micrognatia importante.

Cuello severamente corto.

Tronco: Distancia cérvico-coxis: 30 cms.; difícil de distinguir tórax de abdomen, cuando este último se presente de gran tamaño, de tipo braciaco, que provocó una distocia en el parto.

Perímetro abdominal: 41 cms.

Miembros superiores: discretamente cortos (presentaba envergadura de 39 cms.).

Manos: polisindactilia bilateral de tipo post-axial con un número total de 7 dedos.

Inferiores: francamente cortos, apenas median 11 cms.

Pies: presentaba una polidactilia bilateral post-axial completa con un número de 6 dedos, con sindactilia blanda proximal de 2dos. y 3ros.

Genitales: indefinible, aunque impresionaban como femeninos, semejando rudimentos de labios mayores. No se halló meato.

Como malformaciones internas a destacar: cada riñón pesó 210 grs. y median 12 cms. por 7 y por 5. Al corte mostraron ser poliquísticos con desaparición del parénquima, (la microscopía confirmó la ausencia de parénquima). El páncreas y el timo también mostraron cavidades quísticas.

Punta de corazón: bífida, comunicación interaricular, agnesia de tronco venoso braquicéfalo. Hígado con desaparición de su arquitectura histológica y fibrosis intersticial difusa. Cerebro: apenas pesó 60 grs. Timo y bazo: sin centro germinativos.

A la altura del polo inferior del riñón se hallaron testículos.

El número de malformaciones nos hizo pensar en una anomalía cromosómica. Se realizó cultivo de linfocitos a partir de sangre obtenida por punción cardíaca post-mortem, obteniéndose un cariotipo normal con el complemento cromosómico sexual XY.

## CONCLUSIONES

Por la genealogía y los fenotipos similares encontrados en ambos hermanos no existían dudas respecto de la etiología genética de este cuadro, así como de que se trataba de un síndrome. Descartado el nivel cromosómico como causa de la malformación, nos quedamos con la patología génica monofactorial, posiblemente recesiva por la genealogía y lo estereotipado de ambos cuadros y posiblemente autosómica ya que los genes ligados al cromosoma X no presentan cuadros clínicos tan conspicuos.

Con este enfoque revisamos la bibliografía y encontramos este síndrome denominado de Meckel o de Gruber o Discencefalia esplacnoquística con un patrón de herencia bien establecido, autosómico y recesivo.

Hasta 1975, se encuentran documentados en la bibliografía unos 30 casos. Ultimamente se estableció la alta incidencia de esta patología dentro de los judíos askenazis. El origen étnico de la pareja confirma esta observación.

Creímos de interés traer a consideración de Uds. este síndrome a manera de ejemplo, por dos motivos:

—En primer lugar, porque muestra la necesidad de cumplir todas las etapas posibles en aras de establecer un diagnóstico, **sin el cual es imposible realizar asesoramiento genético**, hecho este último solicitado por la pareja.

—En segundo lugar, porque muestra otro nivel de observación de genética médica-clínica y anatómico-patológico, que nos permite establecer con certeza la etiología genética.



### 3) Síndrome de Sanfilipo o mucopolisacarosis III (MPS III)

Nos consulta una pareja donde ella cursa embarazo de 14 semanas, presentando como antecedente dos niñas con trastornos de tipo sicomotores, la mayor de ellas ya fallecida a la edad de 10 años, contando la menor al momento de la 1er. entrevista 7 años de edad.

La consulta estaba motivada por el deseo de esta pareja de interrumpir el actual embarazo, dado los antecedentes ya expuestos.

#### Antecedentes pre-natales:

Embarazo no controlado por médico. No hemorragias ni antecedentes de enfermedades agudas en el 1er. trimestre de gestación. No hubo ingesta de medicación ni historia de anticonceptivos orales.

La madre es firme en asegurar que los movimientos fetales fueron a partir de los 6 meses.

#### Antecedentes natales:

Parto a término, cefálico, peso: 2.800 grs.; se ignora la talla.

Llanto inmediato, trabajo de parto "rápido", no fue puesta en incubadora, caída de cordón a los 4 días.

#### Antecedentes post-natales:

Se sentó sola a los 9 meses, caminó a los 19 meses, dentición a los 9 meses.

Actualmente la niña camina con ayuda, no controla sus esfínteres, ni emite palabra alguna. Cuando comenzó a caminar lo hacía sola, decía algunas palabras como "papá" o "mamá"; los padres sostienen que llegó a decir "dame pan" o "voy a lo de abuela".

Lo que era evidente es el deterioro progresivo y la desaparición de los pocos elementos sociales que la niña había incorporado. Este aspecto negativo en lo evolutivo es claramente reconocido por los padres.

#### Examen:

Peso: 22.600 kgs. (un poco por encima del percentilo 25).

Talla: 1 mt. 15 (por encima del percentilo 10). P.C.: 55 (por encima del 98 %, es decir, de 2 desviaciones standard en más).

Cráneo: clínicamente impresiona con desproporción craneo-facial, con predominio de, esta última. Cuero cabelludo con pelo duro, quebradizo y abundante, que invade la frente en su implantación y posterior de la nuca.

Cejas: muy pobladas.

Nariz: de raíz hundida, ancha en toda su implantación con narinas en discreta anteversión.

Ojos: aberturas parpebrales con leve obliquidad mongolide, sobre todo de párpado inferior. Pestañas muy pobladas. No existe opacidad corneana.

Boca: muy grande, simétrica, con labio superior discretamente evertido. Labios gruesos y boca entreabierta, con respiración bucal ruidosa. Mala implantación dentaria.

Orejas: normales. Es posible que exista una sordera no confirmada.

Cuello: normal.

Tronco: angioma plano de 8 x 1 en hemiterax posterior izquierdo.

Abdomen: Globuloso, con hipotonía de masas musculares.

Hígado: a 3 traveses de dedo por debajo del reborde costal. No se palpa bazo.

Genitales externos: femeninos normales.

Miembros: afinamiento general de los 4 miembros, con disminución de masas musculares. El codo izquierdo limitado en sus movimientos.

Manos: los dedos no logran realizar extensión completa.

Pies: sindactilia blanda proximal enter 2do. y 3er. dedos de pie izquierdo.

Piel presenta un olor que no pudimos definir y que no correspondía a queratina; hirsutismo generalizado, sobre todo en miembros.

Los estudios radiológicos óseos fueron normales. Fondo de ojo normal.

La genealogía la muestra como el segundo caso en la familia, habiendo tenido una hermana ya fallecida que tuvo el mismo proceso evolutivo, con iguales características clínicas y de deterioro mental. En la hermandad también se detectan dos abortos espontáneos. Edad materna de 27 y paterna de 37 años al momento del nacimiento de la paciente. Los padres son consanguíneos.

#### CONCLUSIONES:

Por la clínica (en especial teniendo en cuenta la facies grotesca de la chica), y el cuadro de deterioro mental progresivo, todo ello repetido en dos hijas de padres consanguíneos, sin antecedentes de igual patología en la familia, nos obligó a plantear una enfermedad de etiología genética de tipo recesiva y autosómica, por acumulación de sustancia. Nuestro diagnóstico presuntivo fue de síndrome de Hurler o M.P.S.I.

Se realizó estudio bioquímico en orina y suero que demostró la acumulación de Heparán-sulfato en suero y la presencia de Heparán-sulfatúria en orina. (Dr. Néstor Chamoles, Buenos Aires).

De esta manera se hacía diagnóstico de M.P.S. II o Síndrome de Sanfilipo. Clínicamente, la M.P.S.I. o Síndrome de Hurler y la M.P.S. III son parecidas, aunque esta última presenta signos no tan severos. Existen dos formas clínicas

mente indiferenciables, de M.P.S. excretora de heparánulfato, denominadas A y B. En el síndrome de Sanfilipo A la enzima deficiente es la heparánulfatosulfatasa; en el síndrome de Sanfilipo B, la enzima deficiente es la N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa.

Este diagnóstico diferencial en nuestro caso aún no se ha realizado pues no se dispone de las enzimas específicas que permiten hacer la corrección cruzada en cultivo de fibroblastos. Este paso debemos hacerlo de todas formas, no porque sus resultados puedan modificar en algo el pronóstico de la chica afectada, sino porque el objetivo de la genética médica es la familia y no solamente el propósito; y en esta familia existen portadores heterocigotos (unos confirmados otros a confirmar a los que habrá que realizar asesoramiento genético. Para ello debemos saber con precisión el tipo enzimático de M.P.S. III.

Este es un ejemplo de enfermedad genética donde la clínica orienta con bastante exactitud el diagnóstico, y donde los estudios bioquímicos son definitivos en el esclarecimiento etiológico.

#### RESUMEN

Se han presentado 3 patologías de etiología genética que se definen y logran etiquetarse al momento actual de los conocimientos en tres niveles de observación:

Nivel cromosómico: Síndrome de Tetra XY.  
Nivel exclusivamente clínico: Síndrome de Meckel o de Gruber.  
Nivel bioquímico: Mucopolisacaridosis III.

#### SUMMARY

Thus, we have presented to your consideration three pathologies of genetic etiology which define themselves and can be, at this stage of knowledge, labeled under three levels of observation.

Chromosomic: Syndrome Tetra XY.  
Exclusively clinical: Meckel's syndrome.  
Biochemical: Mucopolysaccharidosis.

#### RESUME

On a présenté 3 pathologies d'étiologie génétique que l'on défine, dans l'état actuel des connaissances, dans trois niveaux d'observation:

Niveau chromosomique: Syndrome de Tetra XY  
Niveau exclusivement clinique: Syndrome de Meckel ou de Gruber.  
Niveau biochimique: Mucopolysaccharidose III.

#### BIBLIOGRAFIA

1. H. A. Hienz. Cromosomas. Ed. Alhambra 1974.
2. McKusick, Victor. Mendelian Inheritance in Man. 4ª ed. Johns Hopkins University Press.
3. David Yi-Yung Hsia. Inborn errors of Metabolism. Part. 1. Clinical Aspects. 2ª edición. Ed. Medical Publishers.