

EL SINDROME 'D'
(Trisomía 13-15)

— **Dr. Ramón Rangel Araque.**

Médico Adjunto.
Servicio de Recién Nacidos.
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario.
Maracaibo.

— **Dr. Fernando García Tamayo.**

Médico Residente.
Servicio N° 2.
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario.
Maracaibo.

Desde hace tiempo, la cromatina nuclear se considera encargada de transmitir los caracteres paternos y maternos a los hijos y responsable del control enzimático que, durante la vida intrauterina, conduce al completo desarrollo de los diferentes órganos y sistemas del cuerpo. Solo recientemente, al aislar los cromosomas de glóbulos blancos o de otras células cuyo proceso de división ha sido detenido en la metafase², se ha podido establecer en algunos casos, una correlación evidente entre el cariograma y la patología del paciente; mientras quedan aún sin comprobar las relaciones que pudieran existir entre alteraciones cromosómicas más finas o mutaciones en los genes, no apreciables en el cariograma, y una serie de enfermedades cuya etiología se discute (autoinmunidad, trastornos del metabolismo, etc.). Actualmente, al perfeccionarse la investigación sobre los cromosomas, se ha comprobado que un número cada día mayor de enfermedades están relacionadas con las alteraciones que se descubren en los mismos. Estas pueden ser heredadas de las células germinales que han engendrado al individuo, o pueden aparecer en las primeras divisiones de la célula huevo. Los cuadros clínicos que parecen depender de alteraciones en el número y la forma de los cromosomas, están constituidos principalmente por malformaciones congénitas múltiples. Casi siempre se trata de niños que nacen muertos o sobreviven poco tiempo.

Tuvimos la oportunidad de observar un recién nacido con un complejo de anomalías en su desarrollo corporal, similar al que ya varios autores han reportado en casos comprobados de trisomía o translocación del grupo de cromosomas "D". En este caso el cariograma no pudo obtenerse por tratarse de un feto parcialmente macerado. El hallazgo de esta asociación de malformaciones congénitas poco frecuentes y el no tener conoci-

miento sobre casos probables o comprobados del síndrome en la literatura médica nacional, han motivado esta breve actualización del problema.

PRESENTACION DEL CASO

Hijo de G.E.G. de B. (H.U. 00-57-46). La madre, de 36 años, consulta al Hospital el 24-1-67 por presentar contracciones uterinas dolorosas. Tiene 7 meses de embarazo. Se hospitaliza con diagnóstico de trabajo de parto prematuro. No refiere antecedentes personales de importancia. Niega incidencia de malformaciones congénitas familiares. Ha tenido 8 gestaciones anteriores, una de ellas, la séptima, terminó en un aborto a los 4 meses. Todos sus hijos viven y están sanos. Al examen físico de ingreso se encuentra afebril, normotensa, en buenas condiciones. La altura uterina es de 20 cm. El foco fetal no es audible y la presentación es cefálica, no encajada. Rompe membranas espontáneamente a las 6 a.m. de ese mismo día, y 4 horas más tarde expulsa un feto macerado, de sexo femenino, que pesa 1.060 gr. y mide 40 cms.

En la inspección del cadáver se observa (Fig. 1) que la epidermis se encuentra desprendida en colgajos en partes del tórax, abdomen y miembros inferiores, dejando al descubierto una superficie lisa, brillante, de color rojo vivo. El cordón umbilical es de color rojo vinoso, delgado. La cabeza tiene una circunferencia de 26 cms. y es de configuración normal; el cabello tiene una línea de implantación normal, es fino y más bien escaso. El pabellón auricular izquierdo es rudimentario: forma un muñón carnoso en el cual no se visualiza el orificio externo del conducto auditivo. La frente es amplia y no está limitada por debajo por un reborde supraorbitario, sino que se continúa con una vertiente horizontal de unos 3 cms. de largo que no contiene globos oculares ni está interrumpida por un puente nasal, sino que presenta en su parte media un orificio, de 1 x 1 cms., que comunica con la fosa anterior del cráneo. No se aprecia nariz; en su lugar, un puente de piel, plano, sin orificios nasales, une las dos mejillas y separa la hendidura "orbitaria" de una boca pequeña, de labios finos, que, al abrirla, permite distinguir un paladar hendido en los tercios medio y posterior. El cuello es corto y grueso. El tórax es simétrico, con la epidermis desprendida. Cada mano tiene seis dedos. No existe polidactilia

en los pies. Al abrir el cadáver, se comprueba avanzado grado de autólisis. El corazón tiene forma y posición normal, pero no existe tabique interventricular y hay estenosis de la válvula pulmonar con hipoplasia de la arteria. Macroscópicamente, el resto del contenido en tórax y abdomen, es normal. En el cráneo no existen fontanelas abiertas. Bajo la duramadre, el cerebro presenta avanzado grado de descomposición y forma una masa gelatinosa donde no es posible distinguir circunvoluciones, ni comprobar la falta del rinocéfalo. No se hizo estudio microscópico.



Fig. 1.

COMENTARIOS

Desde la Convención de Denver, en 1960, se ha establecido que las células humanas contienen 23 pares de cromosomas: 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Los autosomas se clasifican según su tamaño en orden decreciente, del número 1 al 22 y, en vista de la similitud que guardan algunos, se han reunido en 7 grupos, en cada uno de los cuales cada cromosoma tiene características morfológicas muy parecidas a las de los otros. Los 7 grupos se han identificado con letras,

de la A a la G. Los cromosomas 13, 14 y 15 componen el grupo D.

Durante el complicado mecanismo de la división celular pueden ocurrir anomalías en alguno de los 23 pares de cromosomas. Estas pueden clasificarse en 4 grupos: 1) **deterioro** o pérdida de una porción de un cromosoma; 2) "**crossing-over**" **aberrante** o intercambio invertido de genes entre dos cromosomas homólogos, durante la meiosis; 3) **translocación** o intercambio de cromatina entre dos cromosomas no homólogos; y 4) **no disyunción** o sea, la no separación de dos cromosomas, que pasan conjuntamente a un mismo gameto y, en caso de tratarse de un autosoma, dan origen a una trisomía.

La trisomía, o sea, tres cromosomas homólogos en lugar del par habitual, ha sido encontrada en diferentes pares de autosomas y en los cromosomas sexuales. Su presencia se ha relacionado con diferentes cuadros clínicos: mongolismo², síndrome oro-digito-facial,³ síndrome de Potter,¹³ etc. Patau y col.¹⁴, en 1960, describieron por primera vez el caso de un niño con un cromosoma adicional (trisomía) en el grupo 13-15 y una serie de malformaciones congénitas asociadas: anoftalmía, labio leporino, hendidura palatina, polidactilia, cardiopatía congénita y riñón en herradura. Posteriormente fueron reportados otros casos^{1,4,5} y llegó a comprobarse que no solamente la trisomía, sino también la translocación en el grupo 13-15 de los cromosomas, se acompañaba casi siempre de éstas y otras malformaciones congénitas que generalmente guardaban el mismo patrón y le daban al niño una apariencia característica. Se pudo sospechar y luego confirmar, el origen cromosómico de algunas malformaciones cuando se encontraban asociadas a otras anomalías determinadas. Pero a medida que se presentaban nuevos casos se llegó a comprobar que eran variables, no constantes y nunca patognomónicas las manifestaciones clínicas del síndrome. De Meyers y colaboradores, citados por Conen,⁴ señalaron que las anomalías faciales del síndrome "D" se pueden observar frecuentemente en los casos de arrinencefalia y que si no existen malformaciones en el resto del cuerpo, el estudio de los cromosomas es generalmente normal.

Por otra parte, microscópicamente, se vio que era difícil diferenciar entre sí los tres pares de autosomas del grupo D. De tal modo, que una vez comprobada la presencia de un cromosoma

soma accesorio en ese grupo, resultaba generalmente imposible determinar a cual de los tres pares de cromosomas afectaba la trisomía. Esto condujo a suponer que existían tres diferentes patrones de anomalías congénitas del síndrome "D", según la trisomía afectara uno de los tres pares de cromosomas 13, 14 ó 15⁵. Aún no ha sido posible establecer esto con seguridad e individualizarlos, pero el patrón de malformaciones conocido ha sido denominado provisionalmente síndrome D-1.

Es discutible hoy cualquier explicación sobre la causa de estas anomalías cromosómicas. Parece indudable que la alteración de la cromatina del grupo 13-15 entorpece el buen desarrollo de la porción anterior del tubo neural o prosencéfalo en los embriones de 4 y más semanas. Pero es difícil conseguir una explicación para el amplio complejo de malformaciones que afectan órganos derivados de diferentes hojas germinativas y localizados en diferentes partes del cuerpo. El estudio de los cromosomas en los padres ha sido negativo unas veces y otras ha revelado un cariograma similar al del paciente. Generalmente, los niños con trisomía "D" son de padres con edad elevada, mientras que la translocación se observa en los hijos de personas jóvenes. La translocación 13-15, con carácter familiar, ha sido señalada por algunos autores¹⁰ como causa de abortos y malformaciones.

Clínicamente, el síndrome "D" se caracteriza por la asociación de una serie de malformaciones. En la sangre periférica de estos pacientes se ha comprobado una anomalía nuclear de los neutrófilos⁷. El estudio citogenético siempre revela un cromosoma accesorio en el grupo D o una translocación D/D.

1.— Las malformaciones congénitas afectan diferentes órganos y sistemas. En el **sistema nervioso central**, la arrinencefalia es el hallazgo más frecuente. Puede tener grados diferentes y puede estar asociada a otras anomalías como la hidrocefalia, la ausencia del cuerpo calloso y, microscópicamente, la hipoplasia o displasia de las células nerviosas. En muy pocos casos se ha reportado un cerebro normal¹⁶. En los **ojos**, las malformaciones congénitas son un signo cardinal del síndrome. La más frecuente es la microftalmía; pero también se observan anoftalmía, colobomas, cataratas, opacidad corneal, glaucoma, etc. Muy pocos casos no presentan alguna de estas lesiones. La **polidactilia** también es un hallazgo casi constante, más frecuente en los

miembros superiores que en los inferiores y, en muchos casos, presente tanto en las manos como en los pies. En la **boca**, también en un gran número de los casos, se puede observar labio leporino y/o hendidura palatina. Las **orejas** pueden estar implantadas bajas, aunque esto es menos frecuente que en la trisomía 18. El pabellón no suele tener la anatomía normal y, a veces, existe atresia del conducto auditivo. En el **corazón** generalmente se encuentra una malformación. Las cardiopatías que se observan con más frecuencia son la comunicación interventricular y la persistencia del conducto arterioso y no pocas veces están asociadas a otras malformaciones menores, como la comunicación intercurricular, dextrocardia, estenosis pulmonar, persistencia de foramen oval, etc. En el **riñón**, no siempre existen malformaciones. El caso original de Patau¹⁴ y algunos otros⁵ tenían un riñón en herradura. Pero esta anomalía no es constante. Mientras que, por el contrario, en la trisomía 18¹, el riñón en herradura se encuentra en un número elevado de casos¹⁵. También han sido reportados quistes, de número y tamaño variables.⁴ Más rara es la agenesia de un riñón o la duplicación de los uréteres. En el **aparato gastrointestinal**, pocas veces aparecen anomalías. En algunas oportunidades el bazo se encuentra alterado. El compromiso del aparato gastrointestinal también es mayor en la trisomía 18. En la **piel** se pueden encontrar hemangiomas, defectuosa línea de implantación del cabello y onicodistrofia.

2.— El hallazgo de anomalías en los núcleos de los neutrófilos de la sangre periférica, ha sido reportado casi constantemente en las trisomías y translocaciones de los cromosomas del grupo D. Estas anomalías consisten en proyecciones nucleares, de diferentes formas y tamaños e independientes del sexo del paciente. Aunque este hallazgo no es patognomónico del síndrome "D", pues las proyecciones han sido reportadas también en otros pacientes con otras enfermedades, nunca ellas son tan constantes como en el primer caso. Algunos autores⁸ han señalado una persistencia anormal de la hemoglobina fetal, durante más de un año, en algunos niños con la trisomía 13-15; lo cual podría indicar que los genes relacionados con la síntesis de esta hemoglobina estarían ubicados en el cromosoma triplificado del síndrome "D".

3.— El cariotipo de estos casos puede revelar dos clases de anomalías; a) la trisomía 13-15, es decir, la presencia de un cro-

mosoma accesorio que podría corresponder a cualquiera de los tres pares, 13, 14 ó 15, lo cual le daría 47 cromosomas a cada célula; y b) la translocación D/D, o sea el intercambio de cromatina entre dos cromosomas no homólogos, pero sí del mismo grupo. En este último caso, como los segmentos que se rompen, se separan de los cromosomas y se intercambian, son de tamaños diferentes, resulta que un cromosoma va a tener menos cromatina que lo normal; mientras el otro la tiene en exceso. Pero el número de cromosomas en cada célula es siempre 46. Según Conen⁴, no hay diferencias significativas entre el cuadro clínico de una y otra anomalía cromosómica del grupo D.

RESUMEN

Hacemos algunos comentarios sobre la trisomía y translocación de los cromosomas 13-15, a propósito de la observación de un recién nacido con malformaciones congénitas múltiples, cuya historia clínica y resultado de autopsia se presenta. No pudo investigarse el cariograma. Pero concluimos que, clínicamente, el caso es compatible con un síndrome "D".

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 ATKINS, L. y col. "Multiple congenital abnormalities associated with chromosomal trisomy". *New Engl. J. Med.* 265: 314-318. 1961.
- 2 ATKINS, L. y col. "Mongolism in three siblings with 46 chromosomes". *New Engl. J. Med.* 266: 631-635. 1962.
- 3 BEDOYA, V. "Disostosis orodigitofacial con malformaciones viscerales múltiples". *Antioquia Med.* 14: 321-334. 1964.
- 4 CONEN, P.E. y col. "The D. Syndrome". *Amer. J. Dis. Child.* 111: 236-247. 1966.
- 5 ERKMAN, B. y col. "D/D translocation 'D' syndrome". *J. Pediat.* 67: 270-282. 1965.
- 6 GERMAN, J.L. y col. "Autosomal trisomy of a group 16-18 chromosome". *J. Pediat.* 60: 503-512. 1962.
- 7 HAWORTH, J.C. y col. "Ceboccephaly with endocrine dysgenesis; report of three cases". *J. Pediat.* 59: 726-733. 1961.
- 8 HECHT, F. y col. "Nuclear abnormalities of the neutrophils in D-1 trisomy syndrome". *J. Pediat.* 65: 1089-90. 1964.
- 9 HUEHNS, E.R. y col. "Nuclear abnormalities of the neutrophils in D-1 (13-15) trisomy syndrome". *Lancet.* 1: 589-590. 1964.

- 10 JACOBSEN, P. y col. "Translocation in the 13-15 group as a cause of partial trisomy and espontaneous abortion in the same family". Lancet. 2: 584-585. 1963.
 - 11 LUBS, H.A. y col. "Trisomy 13-15". Lancet. 2: 1001-1002. 1961.
 - 12 MOORHEAD, P.S. y col. "Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood". Exp. Cell Res. 20: 613-618. 1960.
 - 13 PASSARGE E.; SUTHERLAND, J.M. "Potter's syndrome". Amer. J. Dis. Child. 109: 80-84. 1965.
 - 14 PATAU, K. y col. "Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome". Lancet. 1: 790-793. 1960.
 - 15 TOWNES, P. L. y col. "Trisomy 13-15 in a male infant". J. Pediat. 60: 528-532. 1962.
 - 16 WARKANY, J. y col. "Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes". Amer. J. Dis. Child. 112: 502-517. 1966.
-

"Existe una gran satisfacción al dedicarse a la ciencia, ya que sus ideales pueden dar un propósito a la vida".

W. I. B. Beveridge

"El Arte de la Investigación Científica".