

Mongolismo familiar con translocación cromosómica igualmente observada en un niño normal de la misma familia

Por los Dres. ORLA LECHMANN Y HANS A. FORSMAN (*)

Penrose observó que el promedio de edad materna era inferior en los casos de madres con dos o más niños mongolianos que en las que tenían un solo niño con esta condición. Una serie de artículos publicados en *The Lancet* durante el año de 1960 contribuyó a la explicación de porqué sucedía así. En abril de ese año describieron Polani y col. un caso de mongolismo que tenía solo 46 cromosomas en lugar de los 47 que se suponían en 1959 como típicos de esta enfermedad. Fué al estudiar tres niños mongolianos nacidos de mujeres especialmente jóvenes que estos autores hallaron en uno de los casos los 46 cromosomas.

En agosto del mismo año publicaron Penrose y col. un artículo sobre una familia en que había dos niños mongolianos, ambos con 46 cromosomas. Una hermana de esos dos niños así como la madre y la abuela materna solo tenían 45 cromosomas. Estas tres mujeres con los 45 cromosomas eran fenotípicamente normales. Los autores de dichos dos artículos llegaron a la conclusión de

que la aberración cromosómica era debida a una translocación recíproca afectando a un cromosoma No. 15 y a un cromosoma No. 21 de la nomenclatura de Denver. Los miembros de la familia fenotípicamente normales con solo 45 cromosomas y el vástago mongoliano con 46 cromosomas tenían solo 5 cromosomas de tipo 13-15. Estas personas también presentaban un cromosoma, muy semejante a los correspondientes al 7o. y al 8o. pares y supernumerario a este grupo. Los miembros de la familia que tenían solo 45 cromosomas presentaban monosomía en el sitio del par No. 21. Los autores llegaron a la conclusión de que el gran cromosoma, impar, del tipo 7-12 era en realidad una combinación de la parte principal de un cromosoma de un par, por ejemplo el No. 15 y de un cromosoma del tipo 21.

Carter y cols. describieron una familia con tres niños mongolianos (dos hermanos y su primo), todos con 46 cromosomas y portadores de la translocación que se acaba de describir. Las madres de estos niños eran a su vez hermanas, y ellas, al igual que la abuela materna de dichos niños, eran todos portadores de la translocación y sin embargo fenotípicamente normales. El único otro miembro de esa familia que vivía

(*) Del Departamento de Pediatría y del Instituto de Histología de la Universidad de Göteborg, Suecia, y de la Clínica Psiquiátrica del Ulleråker Hospital. Universidad de Uppsala, Suecia. Versión en español del Dr. E. Alemán.

aún, un hermano del par de mongolianos, era normal tanto genotípica como fenotípicamente.

Buckton y col. observaron el mismo fenómeno de translocación en tres hermanos mongolianos y en su madre fenotípicamente normal. Una hermana de los dos hermanos, sin signos clínicos de mongolismo, murió de leucemia.

Otro tipo de translocación presumida dentro del pequeño grupo de cromosomas acrocéntricos, asociado además con un número de cromosomas de 46, fue descrito en el mongolismo por Fraccaro y por Penrose. En ambos casos, el sujeto en que ellos observaron este fenómeno era el único miembro de la familia que padecía de mongolismo.

La literatura contiene cierto número de casos posteriores que son también debidos presumiblemente a translocación pero en los cuales los cromosomas no han sido estudiados todavía. Turpin y Lejeune describieron una madre que dio a luz a cuatro niños inequívocamente mongolianos y un quinto que estaba posiblemente afectado de modo semejante. Jolly reportó dos hermanas gemelas monocigóticas, una de las cuales dió a luz tres niños mongolianos y la otra a dos. Finalmente, Carter, citado por Hanhart, observó dos hermanas gemelas monocigóticas cada una de las cuales tuvo un niño mongoliano.

FAMILIA ESTUDIADA

Nosotros hemos estudiado el cuadro cromosómico del mongolismo familiar por algún tiempo y esperamos poder publicar un reporte sobre la investigación completa dentro de poco tiempo. Entre estos casos encontramos la familia descrita en la figura 1, en la cual todos los miembros de la generación I ya están muertos. A juzgar por los datos disponibles ellos eran fenotípicamente normales. Se hicieron estudios citológicos

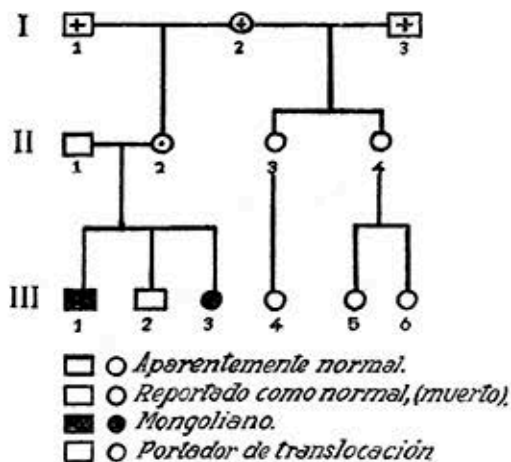


Fig. 1. El árbol familiar.

en los casos 1 y 2 de la generación II, y encontramos que eran fenotípicamente normales. De acuerdo con la información del No. 2, la misma era igual para sus dos medias-hermanas, que eran los Nos. 3 y 4, así como para sus tres niños. En la generación III el No. 1 era un niño mongoliano que murió en 1954. El No. 2 es el niño fenotípicamente normal, cuya fotografía forma parte del original. El No. 3 es una niña mongoliana. Los cromosomas de estos dos niños fueron estudiados.

OBSERVACIONES CLINICAS

II: 2, la madre de los niños mongolianos, era fenotípicamente normal y lucía saludable en todos los aspectos. Ella tenía manos corrientes, sin surcos de los cuatro dedos y sus orejas estaban bien conformadas. Excepto una anemia sideropénica, ella había sido perfectamente saludable y nunca había sido hospitalizada. Nunca había tenido ningún aborto inequívoco, pero se sospechó que había tenido un aborto prematuro entre los hijos III: 1 y III: 2.

III: 1, nacido en 1950. El diagnóstico de mongolismo fue hecho en el Departamento de Pediatría de la Universidad

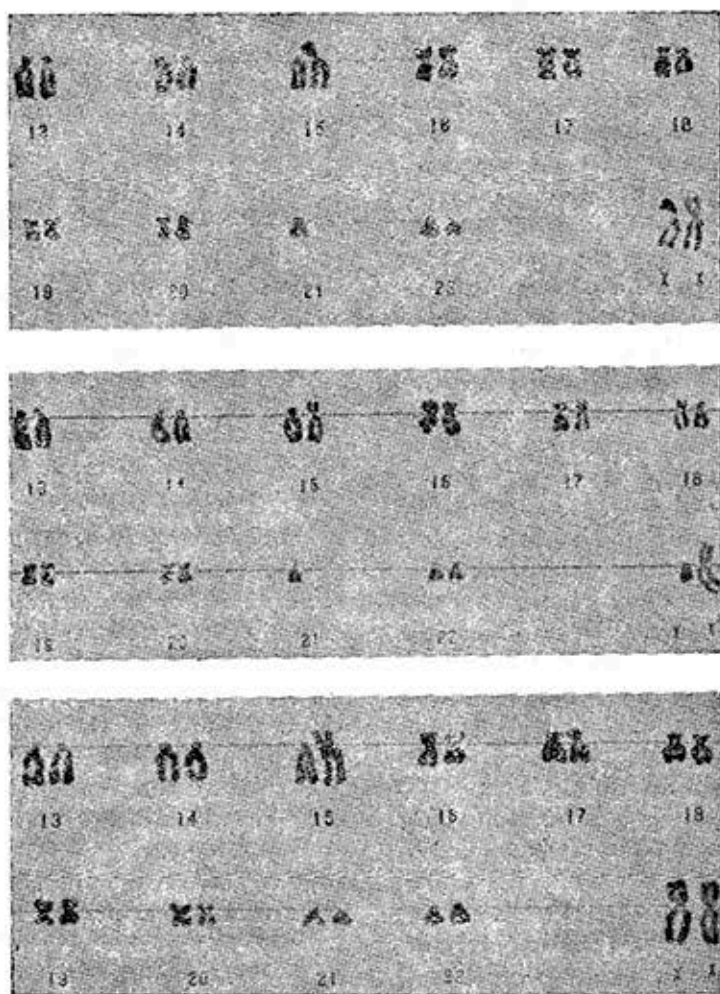


FIG. 2.—Idiograma de los miembros portadores de translocación de la familia.

de Göteborg, donde el niño fue ingresado a la edad de 4 meses y antes de su muerte en 1954 ocurrida a causa de una bronconeumonía, no revelando la autopsia nada anormal en su corazón.

III: 2, nacido en 1955. Parece completamente normal, no estando deformado en ningún aspecto; sus manos eran normales sin surcos de los 4 dedos y sus orejas estaban bien conformadas. El parto fue normal, pesando 3,630 gramos después de una gestación sin incidentes.

Caminó a los 14 meses y habló correctamente a los 2 años. Fue saludable hasta los 4 años, cuando padeció de otitis media bilateral. Dos semanas después tuvo una serie de ataques convulsivos generalizados. Fue ingresado en el Departamento de Pediatría dos veces en 1959. El EEG demostró en varias ocasiones actividad epileptógena y dos meses después del primer ataque el neuroencefalograma mostró ligera dilatación del ventrículo lateral izquierdo. El

examen del líquido céfalo-raquídeo en ese momento no reveló nada anormal. El niño se encuentra sometido todavía a medicación antiépiléptica, pero hace más de un año que no ha tenido ataque alguno. Al momento de escribir este artículo, Febrero de 1961, luce saludable y parece normalmente dotado, pero se muestra excitado e intranquilo como suelen manifestarse los niños que han sufrido daño cerebral. En 1959 un test de inteligencia de tipo no especificado arrojó un IQ de 82. Se encontraba bajo una medicación bastante fuerte en el momento de hacer el test. Su capacidad intelectual parece ser a nuestro juicio mejor que la indicada por aquella cifra.

III: 3, nacida en 1958. Esta niña parece de mongolismo inequívoco, no habiéndose observado defecto cardíaco en el Departamento Pediátrico de la Universidad de Göteborg. A la edad de 2 años no era capaz de articular lenguaje alguno, ni podía ponerse de pie ni caminar. Se le apreció un DQ entre 30 y 40.

OBSERVACIONES CITOLÓGICAS

Nosotros estudiamos los cromosomas de los leucocitos de la sangre circulante, usando una ligera modificación de la técnica de Hungerford y cols. Nosotros contamos los cromosomas en 25 mitosis de cada persona examinada y hallamos el mismo número en más de 20 mitosis en cada caso. En ningún caso hubo razón para sospechar mosaicismo cromosómico en los cultivos de sangre. Se hicieron análisis detallados de 4-8 mitosis en cada uno de los casos. Se hicieron las siguientes observaciones:

II: 1, el padre fenotípicamente normal tenía 46 cromosomas y un idiograma normal.

II: 2, la madre de los niños mongolianos tenía 45 cromosomas y pre-

sentaba translocación del tipo descrito por Polani y cols., Penrose y cols., y otros.

III: 2, el niño fenotípicamente normal tenía 45 cromosomas y presentaba la misma translocación.

III: 3, la niña mongoliana tenía 46 cromosomas y presentaba la misma translocación.

OBSERVACIONES EN LOS CROMOSOMAS ACROCENTRICOS SATELIZADOS

Como generalmente sucede cuando usamos cultivos de sangre, observamos que los cromosomas acrocéntricos satelizados tienden a permanecer en yuxtaposición estrecha. Los cromátidos cortos en ambos y los cromosomas cortos y largos de este tipo permanecen estrechamente juntos, algunas veces tanto que parecen estar combinados en un solo cromosoma, (Fig. 3d y e), y algunas veces conectados unos con otro por puentes de sustancia débilmente teñida (Fig. 3f y g). Nosotros hemos observado sólo ocasionalmente estos fenómenos en cultivos de piel y de médula ósea.

Algunas veces aparecen constelaciones asteroides en las mitosis, las cuales están compuestas enteramente por cromosomas acrocéntricos que apuntan hacia un centro débilmente teñido, donde se pueden distinguir satélites (Fig. 3 a, b y c). Este centro es probablemente el nucleolo. La misma condición se ve en otros organismos, en los que los "tallos" de los satélites forman el nucleolo. Levan halló una disposición semejante de los cromosomas en una estrella alrededor del nucleolo en el *Dipcadi serotinum*. Levan y Hsu también hallaron remanentes adheridos a un cromosoma humano satelizado.

COMENTARIO

Pudiera ser que la sustancia nucleolar se vuelva anormalmente resistente a

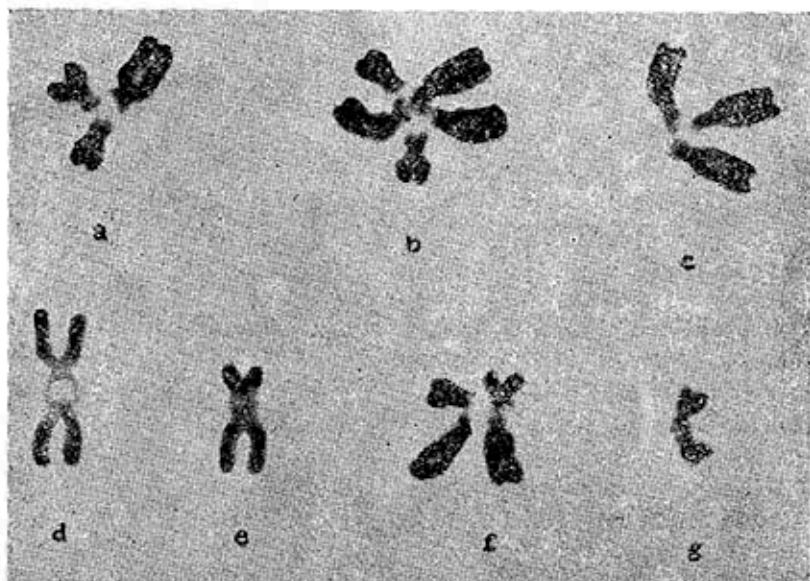


FIG. 3.-a-c, cromosomas acrocéntricos dispuestos alrededor de un centro débilmente teñido. Algunos satélites pueden distinguirse. d, dos cromosomas acrocéntricos largos en yuxtaposición estrecha. e, un cromosoma acrocéntrico largo y uno corto juntos uno al otro, semejando un cromosoma de translocación del tipo 15/21, dos cromosomas acrocéntricos largos, cada uno de ellos unidos a un cromosoma acrocéntrico corto por hilos de sustancia pálida. g, dos cromosomas acrocéntricos cortos, unidos entre sí por medio de una masa de sustancia pálida.

la desintegración de la misma en algunos casos y que los cromosomas satelizados tengan por tanto dificultad en romper sus uniones de sustancia nucleolar. Esto evitaría que se formara un quiasma durante la meiosis y los cromosomas se mantendrían unidos, dispares, pero conectados uno con otro y moviéndose hacia uno de los polos. Si este fenómeno sucede en los cromosomas No. 21 en un gameto que esté fertilizado, ello conducirá a la trisomía mongoliana, lo cual ha sido ya sugerido por Polani y colaboradores y otros autores.

El hecho de que los cromosomas satelizados se hallan dispuestos alrededor del nucleolo puede explicar además el fenómeno de la translocación entre ellos. La ruptura de los organizadores nucleolares y la estrecha asociación entre los

extremos satelizados de las cromátidas puede favorecer la ocurrencia de translocación recíproca. El hecho de que varias translocaciones entre cromosomas acrocéntricos satelizados haya sido ya observado apoya esta teoría. Turpin y Lejeune ofrecieron un survey de las translocaciones de cromosomas hasta aquí halladas en el hombre.

DISCUSION Y RESUMEN

Existe el concepto unánime de que el mongolismo hereditario con translocación del tipo 15/21 resulta siempre portado por mujeres fenotípicamente normales. Hasta ahora no ha sido nunca posible seguir los pasos del fenómeno de la translocación hasta su origen, como ha sido hallado en la generación viviente de más edad de todas las familias estudiadas. Si se computan los vástagos

de las mujeres fenotípicamente normales, portadoras de translocación mediante el estudio de los cromosomas a que se refiere este trabajo, encontraremos:

8 niños mongolianos (7 varones, 1 hembra), 4 hembras fenotípicamente normales portadoras de la transposición, y un varón genotípica y fenotípicamente normal. (No se toman en cuenta los niños mongolianos que murieron precozmente y no fueron estudiados citológicamente).

Las portadoras hembras de la translocación en la familia que estudiamos dieron a luz dos niños mongolianos, así como a un niño fenotípicamente normal, que se demostró era portador de la translocación. Esta es la primera indicación encontrada hasta aquí en familias con translocación del tipo 15/21 en que un hombre pueda originar mingo-

Ref.: Acta Paediatrica (Escandinávica). Puede suceder que estos hombres sean estériles, pero ello parece ser difícilmente posible. Ningún varón portador de la translocación fue observado en las otras familias estudiadas a través de tres generaciones, pero esto es probablemente debido a un mero chance y al hecho de que solo muy pocas familias con transposición han sido estudiadas hasta la fecha.

El portador masculino de la translocación en la familia que presentamos sufre de convulsiones. Sin embargo, hay razones para presumir que este síntoma sea una secuela de una infección cerebral que no tenga ninguna relación con la anomalía cromosómica.

Ref.: Acta Paediatrica (Escandinávica); 51: 6-12, 1962.