

Del "status" Bonnevie-Ullrich al síndrome de Turner-Albright

(Aporte basado en el estudio cariotípico)

Por los Dres:

LOUIS CHRISTIAENS, MAURICE LAUDE Y GUY FONTAINE (*)

No resulta exagerado pensar que los notables descubrimientos hechos desde hace 2 años sobre la determinación de los *cariotipos* humanos patológicos a partir de cultivos de tejidos han abierto un nuevo capítulo en patología; el de las *enfermedades por aberración cromosómica*.

Este nuevo capítulo ha sido inaugurado con los trabajos del Profesor R. Turpin y su asistente en genética J. Lejeune:

1) Descubrimiento del primer ejemplo de enfermedad humana por aberración cromosómica: el mongolismo (trisomía 21) (Lejeune, Gautier y Turpin);

2) descubrimiento del primer ejemplo de translocación humana (polidisomía, (translocación 22, 13 —o 14 o 15—), (Turpin, Lejeune, Lafourcade y Gautier);

3) siguiendo muy de cerca el descubrimiento de la trisomía mongoliana, un caso de Klinefelter, posible fue publicado por Patricia Jacobs y cols.;

4) después un caso de síndrome de Turner haplo X (Ford y cols.)

La nueva clase de enfermedades congénitas por *aberraciones cromosómicas*:

a) de número (autosomas o gonosomas);

b) o de estructura (translocación) ha tomado una importancia tal que conviene revisar enteramente a la luz de estas nuevas adquisiciones un cierto número de problemas nosológicos y patogénicos que habían permanecido en suspenso o en discusión.

Tal nos ha parecido el problema de las relaciones entre el síndrome habitualmente denominado por los *pediatras* como *status de Bonnevie-Ullrich* y el síndrome habitualmente denominado por los *endocrinólogos* con el nombre de *Turner-Albright*.

Muchos autores, comenzando por el mismo Ullrich, habían presentado la probable identidad de los dos grupos clínicos y el análisis de la literatura extranjera los muestra algunas veces relacionados bajo las plumas más autorizadas como *síndrome de Ullrich-Turner*. No podían los clínicos dejar de asombrarse, en efecto, de las analogías de los síntomas principales de las dos entidades cuya evolución cronológica les permitió sugerir que la afección descrita por Turner no era más que una forma evolutiva *post-puberal* del conjunto de malformaciones descrito por Ullrich en *niños pequeños*.

Sin embargo, la ocurrencia de pretendidos síndromes de Bonnevie-Ullrich

(*) Versión en español del Dr. E. Alemán.

en sujetos del sexo masculino constituía una gran dificultad y sobre todo le faltaba hasta aquí a este concepto unicista la base de un criterio biológico que constituyera a la vez un test de diagnóstico y una posibilidad de interpretación patogénica, pareciéndonos que el estudio cariotípico viene a aportar este elemento de certeza, habiendo podido comprobarlo nosotros en cuatro sujetos. Estos, cuyas edades eran respectivamente de algunos meses, de cuatro años, de ocho años y de 14 años, reconstituyen típicamente sobre el terreno clínico la evolución normal del status de Bonnevie hacia el síndrome de Turner confirmado. Ahora bien, estos cuatro sujetos presentan todos una fórmula de 45 cromosomas, o sea 44 autosomas + XO.

La descripción clínica y biológica de este conjunto será detallada más adelante. En efecto, resulta del examen de la literatura, y especialmente de la literatura en lengua francesa, que no sería inútil una puesta al día previa, tan diversas han sido las opiniones expuestas, lo que no se ha hecho sin crear un cierto número de confusiones que ameritan ser revisadas en detalle.

Nosotros revisaremos, pues, sucesivamente así como lo más brevemente posible:

1º—La descripción y los conceptos iniciales referentes al status de Bonnevie-Ullrich;

2º—La descripción y los conceptos iniciales del síndrome de Turner-Albright;

3º—Los ensayos de síntesis que se han practicado, especialmente por medio del estudio del sexo cromatínico;

4º—Expondremos luego nuestras observaciones clínicas con el estudio cariotípico realizado en el laboratorio del Prof. Turpin, con la participación técnica del Dr. Lejeune;

5º—Todo ello nos llevará a la conclusión de que la *determinación cariotípica* parece ser actualmente la clave esencial de los diferentes problemas establecidos por las discusiones anteriores sobre esta materia.

I.—El status de Bonnevie-Ullrich.

Sabemos que se designa bajo este nombre un complejo malformativo constituido esencialmente por: *pterygium colli*, *edemas linfangiectásicos de las extremidades*, constatados desde el nacimiento y asociados a displasias que afectan la cara, los miembros, el desarrollo físico y mental, etc., displasias cuya lista no ha cesado de enriquecerse a partir de las comprobaciones iniciales.

Es en 1883 que Kobylinski describe por primera vez la existencia de grandes pliegues cutáneos látero-cervicales en recién nacidos. Fincke da en 1902 a esta disposición el nombre de *pterygium colli*. Distintos autores describen otras malformaciones en los infantes que muestran esta disposición, haciendo Ullrich en 1930 la primera descripción de conjunto. Poco tiempo después, Kristine Bonnevie, genetista noruega, propone una explicación de estas malformaciones por analogía con una mutación inducida por los rayos X en ratones por Bagg-Little. En 1945, habiendo estudiado Rossi 14 casos de esta condición, propone designarla con el nombre de "status de Bonnevie-Ullrich" y desde entonces se han multiplicado las observaciones, así como las interpretaciones patogénicas. Nosotros intentaremos resumirlas del modo siguiente:

A. Desde el punto de vista clínico:

Los síntomas principales son notados a partir del nacimiento.

El *pterygium colli* está constituido por pliegues cutáneos simétricos que se extienden a uno y otro lado del cuello, desde la punta de la mastoidea hasta el

acromion, dibujando su borde libre una concavidad súperexterna. El cuello aparece de este modo acortado y muy ensanchado, en "alas de mariposa". A la palpación estos pliegues son suaves y no dolorosos, no aparecen sostenidos por ninguna formación rígida o fibrosa ni contráctil, resbalando las hojas una sobre otra, notándose a veces una verdadera *cutis laxa* de la nuca. Se nota sobre todo una implantación anormal de los cabellos que descienden muy abajo sobre la nuca en la región mediana, realizando un triángulo cuya punta inferior puede alcanzar las últimas vértebras cervicales, así como lateralmente de cada lado realizando entonces tres puntas a vértice inferior. Pliegues cutáneos análogos han podido ser observados a nivel de la axila, del codo, del hueco poplíteo, pudiéndose en fin notar palmeaduras de los dedos.

Los edemas.—En el momento del nacimiento y durante los primeros meses de la vida se observa que el dorso de las manos y de los pies es asiento de una infiltración linfangiectásica simétrica, bastante dura pero dejando "godet" dando a las extremidades un aspecto amorcillado muy característico que puede remontar hasta la parte media de la pierna pero no se extiende generalmente sobre el antebrazo. La reabsorción se hace muy lentamente, siguiendo un proceso centrífugo, a veces de modo asimétrico, dejando sitio a una piel muy móvil hasta llegar a realizar una *cutis laxa* más o menos importante, dejándose la piel tomar por "paquetes". La ausencia de toda alteración renal, la ausencia de hipoproteinemia y de toda perturbación de los electrolitos sanguíneos, así como la ausencia de todo signo de hipotiroidismo, confiere a estos edemas un carácter muy particular y evocador que debe hacer buscar en seguida las otras

displasias que vienen a completar a menudo el cuadro clínico.

A nivel de la cara, se observa el *hipertelorismo ocular*, con, a veces, epicanto, pudiendo notarse estrabismo. La mandíbula está poco desarrollada con retrognatismo y micrognatismo. La bóveda palatina es ojival. El orificio bucal aparece triangular por descenso de las comisuras. Se ha notado una serie de anomalías de las orejas que están implantadas muy bajas con sinequia del lóbulo, y cuando están completas, estas malformaciones dan a la cara un aspecto bastante característico.

Desde el punto de vista del *esqueleto*, aparte de la cara, el elemento más importante se halla representado por un *cubitus valgus*, tan habitual que debe ser requerido o exigido para poder establecer el diagnóstico. Se pueden notar además deformaciones epifisarias de los huesos largos en forma de hongo sin que se precise su carácter raquíico habitual. La radiografía del cráneo mostrará una exageración de las impresiones digitiformes, pero se sabe bien cuán sujeto se halla este signo a ponderación según la edad del infante. El tórax puede estar ensanchado en *escudo*, con hipoplasia y exageración de la distancia entre los dos mamezones.

Desde el punto de vista *cutáneo*, nosotros hemos señalado ya la *cutis laxa* que ocupa el lugar que dejan los edemas, así como las palmeaduras de los dedos; en la palma de la mano se notan pliegues más profundos como si existiese "piel de sobra", notándose además anomalías de las uñas que son cortas, friables, esponjosas, estriadas, incurvadas.

Desde el punto de vista *general*, se ha señalado la hipotonía muscular y la laxitud ligamentosa, justificando el término de artromio-displasia congénita propuesto por Rossi y Cafflisch, pero so-

bre todo la pequeña talla y un déficit psíquico más o menos acusado acaban de completar el cuadro.

Desde el punto de vista *evolutivo*, es el retardo del crecimiento pondo-estatural y el del desarrollo mental que resultan los más conspicuos, mientras que las otras distrofias quedan más o menos marcadas. En gran número de casos esta evolución lleva a la constitución de un síndrome de Turner tal como lo describiremos después, a tal grado que numerosos autores señalan entre los síntomas de Bonnevie-Ullrich la agenesia gonádica que la evolución pondrá en evidencia, mientras hay que señalar la rareza de los casos en que esta particularidad anatómica ha sido demostrada antes de la pubertad, siendo una verdadera aberración hablar de infantilismo sexual antes de esta época.

Las *formas clínicas* comprenden naturalmente las variantes según que falte tal o cual síntoma, especialmente el pterigium (Silver y Kempe) o que se agreguen, por el contrario, elementos suplementarios. Entre las formas clínicas así realizadas es necesario dejar sitio especial a los casos en que exista una anomalía cardiovascular. La coartación de la aorta se halla en efecto con cierta frecuencia y amerita ser por ello investigada sistemáticamente por la toma del pulso femoral, y más adelante por la medida de la presión arterial, la radiografía del tórax con vista a la búsqueda de las erosiones costales, mientras que la auscultación cardíaca identificará un soplo sistólico variable. Tal soplo revelará a veces otra anomalía cardíaca congénita, generalmente benigna (comunicación inter-auricular por ejemplo) (De Bruin), a veces más seria (enfermedad de Epstein) (Bieber). Menos frecuentemente se señalan malformaciones pulmonares, pulmón izquierdo trilobulado, por ejemplo, y ectopias renales.

Freund ha publicado un caso de arriencefalía parcial combinada a un Bonnevie-Ullrich. Asociaciones con anomalías del esqueleto han sido también relatadas: síndrome de Klippel-Feil con soldaduras de las vértebras cervicales, síndrome de Spengler con malformación de los omoplatos, costillas cervicales, espina bifida, pies "bot", luxación congénita de la cadera, fisura palatina (Narlian). Hoffmann describe una observación con perforaciones congénitas de los tímpanos y persistencia del foramen oval. En otros casos existe un pterigium colli aislado o asociado a una arrierción mental (Desclaux, Soulairac y Morlon).

Nos parece más difícil admitir una forma reputada unilateral, descrita por Cotterman y admitida por Silver. Ciertamente nosotros hemos señalado ya la regresión irregular de los edemas que puede ocasionar una cierta asimetría, pero las formas llamadas unilaterales se particularizan sobre todo por alteraciones de los nervios craneales, especialmente de los oculomotores III y IV y del facial. No nos parece que las formas así descritas ameriten entrar en el cuadro del status de Bonnevie-Ullrich. Sin embargo, la gran dificultad estriba en comparar las observaciones que han sido hechas en épocas diferentes y las cuales son incompletas. Es así que no se asombrará uno de no encontrar aquí frecuencia relativa de las diferentes formas clínicas, lo que es imposible de apreciar en razón de estas insuficiencias o deficiencias en los datos, especialmente en cuanto a los documentos anatómicos se refiere.

B.—Desde el punto de vista patológico:

La cuestión ha estado largo tiempo dominada por los conceptos de K. Bonnevie, quien llamó la atención sobre las malformaciones provocadas en el ratón

por Bagg y Little con ayuda de los rayos X (ratones volatineros de cola corta). Ella emprendió el estudio de los embriones de esta cepa mediante cortes seriados, notando que hacia el octavo día de la vida embrionaria se observaba un estrechamiento del canal medular a nivel de la región cervical, lo cual iba seguido de una hipertensión del L.C.R. ocasionando una ruptura del foramen ovale de Weed, orificio situado por encima del agujero de Magendie, en el techo del futuro cuarto ventrículo, resultando de ello, aparte de otras malformaciones cerebrales múltiples, una difusión del L.C.R. hacia los tejidos celulares subcutáneos a través de las meninges. El acúmulo de este líquido constituiría los lagos edematosos periféricos o las bulas en los puntos declives. Las regiones así infiltradas donde el líquido se reabsorberá lentamente serán el asiento de secuelas indelebles.

Esta teoría original pareció confirmada por las constataciones anatómicas de Grunwald y Cornfield, citadas por Moziconazzi en 1935 que encuentran la existencia de este foramen transitorio en un feto de 4 meses que presentaba una infiltración subcutánea generalizada y diversas malformaciones en vías de constitución, recordando muy de cerca a las de los ratones de Bagg y Little. Se llega hasta relacionar con esta lesión las alteraciones de algunos pares craneales, y más recientemente Van Beate Schweingruber ha relacionado al síndrome de Bonnevie-Ullrich las constataciones anatómicas halladas en un feto de 26 semanas portador de una cavidad poliquística de la nuca y las encontradas en dos mortinatos, del séptimo y del octavo mes, que presentaban pterigium colli y edemas de las extremidades.

Sin embargo, como hacen notar M. Giroud y M. Jost, hay bien pocos puntos comunes entre las malformaciones

de los ratones Bagg-Little y el pterigium colli del status Bonnevie-Ullrich cuya simetría se opone a las reliquias de las bulas de los ratones. Por otra parte la tara provocada en los ratones se presenta como hereditaria recesiva que no ha sido jamás supuesta en el curso del síndrome de Bonnevie-Ullrich. Haddad y Wilkins señalan que la consanguinidad en los antecedentes parece rara. En fin, por ingenioso que sea, el concepto de Bonnevie no explica bien la localización de los edemas (¿cuáles son los puntos declives durante la vida intrauterina?) y no responde las numerosas displasias asociadas, especialmente las viscerales.

Es también interesante hacer depender con M. Giroud el pterigium colli más bien de las labilidades de desarrollo observadas en la serie animal como había sugerido Kobylinski desde 1883 y Mme. Bertrand Fontaine. La anatomía comparada es rica en efecto en ejemplos de formaciones membranosas desarrolladas en el plano lateral del cuerpo. Que sea el esbozo de las crestas laterales de donde partirán las paletas de los miembros superiores en el hombre, o que sea el mamelón situado en la raíz del esbozo del miembro superior que se extenderá como una lámina para formar la membrana alar en los murciélagos, o que sea sobre el flanco de ciertos reptiles (dragones volantes) o también en ciertos roedores (ardillas volantes), en los insectívoros (galeopitecos), en los marsupiales o hasta en los úrsidos (osos de los cocoteros) en los que se encuentran verdaderos pterigium colli, parece haber una base estructural común de la cual su desviación o persistencia amerita ser considerada como determinante del síntoma encontrado en el hombre, por lo que Grassé y Giroud llegan a emitir la hipótesis de que un factor teratógeno complejo poseería la capacidad de "des-

doblar o de estimular" el desarrollo de esta estructura de base general.

A decir verdad, por interesantes que sean estas constataciones, se debilitan ante la importancia de las alteraciones gonadales en estos sujetos, cuestión que abordaremos más adelante, pues todo esto nos conduce a revisar el síndrome de Turner en el curso del cual se expresan estas alteraciones clínicamente.

II.—El síndrome de Turner-Albright.

El síndrome de Turner ha sido objeto durante estos últimos años de tantas publicaciones que nosotros trataremos de ser lo más breves posible en cuanto a ellas a fin de evitar una compilación fastidiosa.

Se sabe que en 1938 agrupó Turner en una descripción ya clásica un síndrome de "infantilismo con cuello palmeado congénito y cubitus valgus" en muchachas de edad puberal y de pequeña talla; pero es necesario recordar que ya en 1749 sugería Morgagni en su carta (XLVI) anátomo-médica la relación existente entre la falta de desarrollo de las gonadas y la pequeña talla asociados al infantilismo genital de ciertos sujetos del sexo femenino.

En la descripción inicial de Turner se encuentran esencialmente descritos en muchachas núbiles cuya talla varía entre 1,27 y 1,47 m., un pterigium colli que en nada se distingue del que hemos descrito antes, un cúbitus valgus y, por otra parte, la ausencia de caracteres sexuales femeninos secundarios: los senos, los mamezones son inaparentes, las areolas mamezonares poco pigmentadas, los pequeños labios son inexistentes, y la exploración —en la medida de lo posible— de la vagina la muestra ciega, con un útero pequeño del tamaño y consistencia de una semilla de melocotón. Estos sujetos se caracterizan además por un retardo más o menos marcado de la maduración mental y caracterial. Turner

dió en su época una explicación patogénica del infantilismo genital y lo achacaba a una hipofunción hipofisaria.

En 1942, Varney por una parte y Albright por la otra, demostraron por el contrario la noción esencial de la agenesia ovárica con integridad de la hipófisis como lo atestigua la hiper-gonadotropinuria. Desde entonces la descripción del síndrome de Turner, que toma a justo título el nombre de Turner-Albright no es ya solamente más que puramente morfológico sino anatómobiológico. Un elemento esencial lo constituye el aumento en la secreción de gonadotropinas que no resultan ya frenadas en razón de la ausencia de secreción gonádica de lo cual es testimonio la tasa extremadamente débil de los 17 keto-esteroides y la ausencia de fenol-esteroides. Es así que en estos sujetos se encuentra un tenor de gonadotropinas urinarias que alcanza y hasta sobrepasa las 50 unidades, mientras que los 17-keto permanecen en cifras mínimas. Se nota además la frecuencia de la coartación de la aorta, las displasias óseas, (Archibald, Kosowicz), cutáneas, oculares, ligamentosas, articulares (Albeaux-Fernet y Deribreux). Se llega igualmente hasta describir síndromes de Turner-Albright en ausencia de cuello palmeado y de otras malformaciones hasta entonces necesarias para su identificación. Estas diferentes malformaciones asociadas son por demás plétora desde las displasias fibrosas de Layani o de Bonduelle y más recientemente de Verger hasta el riñón en herradura con hipertensión arterial de Gilbert-Dreyfus pasando por la sordo-mudez descrita por Perrault en una misma fratria. Todas estas anomalías "no sexuales" de las agenesias gonadales han sido por lo demás muy bien estudiadas muy recientemente por Haddad y Wilkins como veremos. La explicación patogénica había pare-

cido por un momento fácil: se trataba de ausencia total de "receptores" para las estimulinas hipofisarias.

Sin embargo, hay casos en que la celioscopia muestra un ovario rudimentario. Es el ejemplo de Hoffenberg y de Greenblatt, quienes han descubierto ovogonias en las gonadas de un sujeto afecto de síndrome de Turner-Albright; es igualmente el ejemplo de Del Castillo que ha encontrado folículos primitivos aislados, sin folículos maduros, sin rupturas ni modificaciones luteales. Si no hay tejido funcional sino simplemente un sustratum conjuntivo, no se puede hablar de agenesia ovárica sino de agenesia gonadal. Si hay algunos folículos que testimonien una diferenciación gonadal, es con razón que Albeaux-Fernet engloba la agenesias turnerianas en el cuadro de las "disgenesias ováricas" y nosotros pensamos que en el síndrome descrito por Klotz, Chimenes y Mauvais bajo el nombre de síndrome: ovarios no funcionales, infantilismo genital y sexo cromosómico masculino, que los relacionan con las observaciones análogas de Ashley y Jones, y de Hutchings se trata de hechos muy relacionados.

Tales son sin duda, igualmente, tres casos de disgenesias gonadales con hemorragias genitales pseudo-menstruales que han reportado Bricaire, Tourneur, Leprat y de Gennes que recuerdan las observaciones análogas de Michelin, de Perrault, Klotz y Housset, Netter, Guinet y Putelat, Hoffenberg. En un caso de Ezes se ha notado un desarrollo ovárico después de la intervención de Crafoord en un sujeto afecto del síndrome de Turner, lo que aleja también la idea de una agresión disgenésica primitiva de la gonada...

¡Se han descrito hasta síndromes de Turner masculinos! Muy recientemente Steiker y colaboradores han consagrado a este asunto un importante trabajo ha-

sado sobre 6 casos hallados en la literatura y 5 casos personales, sobre los cuales tendremos la ocasión de insistir. Y como dicen los mismos autores, lo que se describe con el nombre de Turner masculino se refiere a un grupo de hechos heterogéneos. El diagnóstico "tiene algo de nebuloso" y como en las disgenesias gonadales, se notan anomalías congénitas múltiples y variadas, el pterigium y el cubitus valgus figurando entre las más frecuentes, pero el conjunto es disímil y no hay más que nueve casos que han sido avalados con una biopsia gonadal demostrativa de tejido testicular con hipoplasia tubular.

A decir verdad, a través de todas estas publicaciones se aprecia la creación de una hipertrofia del síndrome de Turner-Albright que llega a una verdadera explosión creando una grave confusión si se refiere a las descripciones iniciales, confusión ante la cual se impone la necesidad de una revisión a partir de datos biológicos positivos.

Es lo que se cree obtener con la determinación del sexo cromatínico, habida cuenta de la demostración fundamental que se debe a los trabajos de Jost y luego de Raynaud y Frilley estableciendo que si una castración por medio de los rayos X interviene de modo suficientemente precoz, la evolución de los órganos genitales externos se hace hacia el tipo femenino, sea el sexo genético masculino o femenino.

Jost (loc. cit.) y Wilkins piensan, los primeros, que el síndrome de Turner-Albright podía observarse indiferentemente en sujetos genéticamente masculinos o femeninos. Se centra la atención, pues, sobre el descubrimiento hecho por Barr y cols. que permite determinar el sexo de un ser humano por medio de las características del núcleo celular visible por el simple microscopio corriente. Esta noción se basa en la detección

de cromatinas intranucleares constantes en sus formas y situadas en la mayoría de los casos cerca de la pared del núcleo. Se supone que la concentración de cromatina en estos corpúsculos de Barr tiene su origen en la fusión de partes fuertemente heterocromáticas de los dos gonosomas X del sexo femenino. La presencia de un núcleo así constituido probaría, pues, la existencia de una constelación gonosómica X, dado que una constelación XY no podría provocar jamás una masa tal de heterocromatinas. La puesta en evidencia de estos corpúsculos de Barr ha dado lugar a toda una serie de métodos de los cuales Neimann hizo en 1956 una excelente revisión y puesta al día. Estos pueden ser esquematizados del modo siguiente:

1. *Por frotis bucales:* después de raspado de la cara interna de la mejilla se puede colorear sea por la mezcla de Papanicolau que es empleada por Moore, Greenblatt, Herrmann, Lupatkin en 1956, Grumbach en 1957, sea por la orceína acética. Se reconoce así, aplicada contra la membrana nuclear, una pequeña masa de tamaño aproximadamente de una micra, fuertemente coloreada y que se encuentra en la proporción de 60% de los núcleos hembras. Es necesario sin embargo señalar que Kosenow ha observado resultados discordantes entre este método y los siguientes.

2. *Por biopsia de la piel:* que ha sido empleada sucesivamente por Polani, Ehrengut en 1956, Platt en el mismo año, los que por descubrimiento de un sexo cutáneo masculino en un caso de agenesia ovárica dedujeron la inexactitud de la teoría partenogenética según la cual estos sujetos se consideraban haploides, Riviere igualmente en 1956 y Oghian en 1957.

3. *Por frotis vaginales:* con la coloración de Papanicolau en cuyo caso los resultados obtenidos serían superiores a

los de los frotis bucales o las biopsias, al menos para Riis y para Carpentier, método que es necesario relacionar con el de Yaneva en frotis uretrales.

4. *Por el estudio de los núcleos de los polinucleares en las extensiones de sangre coloreadas:* se encuentra igualmente un pequeño nódulo cromático solitario denominado "palito de tambor" en razón de su forma, de tamaño que varía entre 1,5 y 1,7 micras y específico del sexo femenino. Ha sido estudiado especialmente por Briggs, luego por Sun y Rakoff en 1956. Bartolozzi que había demostrado en el mismo año que el número de "palitos de tambor" por cada 500 polinucleares neutrófilos variaba con la edad, —siendo la cifra máxima obtenida en los lactantes prematuros, siguiendo en orden de frecuencia la del recién nacido normal y luego la segunda infancia—; para Kosenow en 1957, Caratazoli y cols.; Ashley, que al principio estaba muy satisfecho del método hubo de publicar en 1958 casos de discordancia con el método de frotis bucales; Lenz, después Procopio-Valle igualmente en 1958, y en fin Galiezi en 1959.

En Francia se conocía la contribución aportada por H. Thiriez a estas cuestiones.

5. El Profesor Turpin ha subrayado la utilidad de efectuar esta investigación también en *células en cultivo*.

Cualquiera que sea el método empleado, se obtiene aplicación del test de Barr al estudio del síndrome de Turner que se observa en sujetos de apariencia femenina a pesar de un criterio cromático negativo, suponiéndose que estos sujetos debían tener un sexo genético masculino.

Pero esto no se comprobó de modo exacto más que en el 80% de los casos (Lamy, Frezal y Thiriez). Por otra parte, Danon y Sachs en una notable an-

ticipación subrayaron que un criterio cromatínico negativo no constituye, por sí solo, la prueba de un sexo genético masculino respondiendo a una fórmula XY, puesto que se le debería observar en caso de una anomalía cromosómica correspondiente a una fórmula del tipo XO.

Se sabe que esta hipótesis debería hallarse confirmada de modo indiscutible por la aparición de una técnica de examen directo con numeración e identificación de los cromosomas a partir de un cultivo de tejido. El punto de partida estaba en las investigaciones de Tjio y Levant publicadas en mayo de 1956, habiendo demostrado estos autores que la cadena cromosómica diploide del hombre consta de 46 cromosomas y no de 48 como se pensaba hasta entonces.

Se prosiguieron entonces los perfeccionamientos de las técnicas de modo concurrente en el laboratorio del profesor Turpin con J. Lejeune y M. Gautier, partiendo de cultivos de fibroblastos que dieron resultados notables, y en el laboratorio de Ford con Miss Jacobs y Lajtha, partiendo de cultivos de médula ósea, seguidos ambos métodos por los ensayos de Hamilton empleando metafases de espermatozoides obtenidos de testículos extirpados quirúrgicamente.

En abril de 1959, Ford, Jones y Polani, luego Fraccaro, Stewart, seguidos de numerosos investigadores establecieron efectivamente que los sujetos afectados del síndrome de Turner con test cromatínico de Barr negativo no presentaban más que 45 cromosomas en lugar de los 46 normales, siendo el cromosoma en falta un gonosoma X. Estos sujetos no son, pues, varones, sino "monstruos genéticos" que responden a la fórmula $44 A + X$, fórmula presentada dos años antes por Danon y Sachs. Del mismo modo se podría explicar la posibilidad

de malformaciones asociadas, "ligadas" de algún modo a la misma aberración cromosómica, como el daltonismo que Polani había descubierto en 1956 en cuatro de cinco casos de agenesia ovárica y también los casos familiares: las 5 familias de Grumbach y Barr, las dos hermanas observadas por Davidson y Smith, y las dos familias reportadas por estos mismos autores en que un niño presenta una aplasia gonadal y su hermano un "defecto testicular", los gemelos de Solis y Schwartz y los de Turner citados por Grumbach y Barr, las dos hermanas observadas por Glotz en 1956, las 3 hermanas de una observación de Elliot en 1959 y la observación particularmente interesante de Bassoe en 1958 en que el hermano de un sujeto afecto de síndrome de Turner presentaba a su vez un síndrome de Klinefelter, el cual se sabe que se halla también en relación con una aberración cromosómica del tipo XXY. Nosotros agregaremos la muy reciente observación de Turpin, Lejeune, Lafourcade, Chigot y Salmon que trata de dos gemelos de los cuales uno es un muchacho normal XY y el otro presenta un síndrome de Turner clínicamente típico, sin gonadas a la exploración anatómica y de constitución cromosómica haplo X ($44 A + X$). Ahora bien, los criterios antigénicos, como la prueba de los injertos recíprocos, aportan una presunción considerable de monozigotismo de estos gemelos a pesar de su dimorfismo sexual. Esta observación notable parece establecer bien que un haplo X ($44 A + X$) puede resultar de la no distribución de Y en uno de los blastómeros derivados de la mitosis de un cigote XY.

Está prácticamente demostrado actualmente que los síndromes de Turner clásicos con test de cromatina negativos responden a esta fórmula haplo X. Pero esto, lo hemos dicho ya, no se ob-

servaría más que en el 80% de los casos, siendo necesario llegar a la conclusión de que todos los síndromes de Turner confirmados clínicamente con hipergonadestimulinuria no responden necesariamente a esta fórmula cromosómica, habiéndose reportado recientemente un caso de este tipo por Decourt: síndrome de Turner auténtico con sexo cromatínico femenino y fórmula cromosómica XX normal. Se admite entonces que el compromiso patológico de una gonada primitivamente normal resulta muy precozmente en la vida embrionaria ocasionando secundariamente una feminización insuficiente.

Pero nos parece que tales casos deberían ser separados desde el punto de vista nosológico del síndrome de Turner propiamente dicho; ellos se distinguen por matices clínicos y especialmente, tal vez, por la ausencia frecuente de pterigium colli, realizando en suma pseudo-Turner, fenotipias de la aberración resultantes no ya de un ataque cromosómico sino de una agresión a las gonadas posterior a la concepción.

Así, el síndrome de Turner-Albright presentaría diversas formas clínicas y etiológicas: al lado de una entidad bien definida y caracterizada por el test cromatínico negativo y un cariotipo haplo X (44 A + X) se sitúa una serie de manifestaciones vecinas pero que responden a una patogenia diferente, de expresión clínica matizada con constataciones anatómicas en relación sea con un compromiso gonadal adquirido y no ya genético, sea con otro tipo de aberración cromosómica.

Es aquí que importa examinar cuáles son las relaciones de estas formas con el status Bonnevie-Ullrich tal como lo hemos definido anteriormente, relaciones que nos parecen precisamente aclaradas por el estudio cariotípico, pero antes parece necesario resumir los argumentos

que anteriormente a este criterio han podido ser discutidos a propósito de esta aproximación.

III.—*Ensayos de síntesis.*

Ya hemos señalado que los clínicos no deberían de asombrarse ante la analogía que existe entre los síntomas principales del status Bonnevie-Ullrich y los del síndrome de Turner-Albright, y dado que éste solo se observa después de la pubertad, permitirá solo reconocer y afirmar la agenesia gonadal por la constitución del síndrome de infantilismo con hipergonadotropinuria.

Parece inútil insistir sobre los puntos comunes: el pterigium colli con implantación baja de los cabellos, la pequeña talla con o sin gran retardo mental (*), el cúbitus valgus, las anomalías cutáneas, las displasias faciales, las asociaciones con malformaciones del esqueleto o de las vísceras, especialmente la estrechez del istmo de la aorta.

Los hechos son todavía más asombrosos cuando la evolución ha podido ser seguida por el clínico desde el nacimiento hasta la pubertad.

Es así que se encuentran muy numerosas observaciones del síndrome de Turner en la anamnesis de los cuales se descubre que los edemas del dorso de las manos y de los pies, así como el pterigium colli han sido observados en la primera infancia, por ejemplo el caso de Sacrez y cols. en 1957, entre otros.

Pero es necesario deplorar dos puntos que chocan en la lectura de las descrip-

(*) Es naturalmente importante para la apreciación de este punto hacer lugar entre los signos de arrieración verdadera, valorados por el examen psicométrico y las alteraciones del comportamiento en relación con el retardo afectivo consecuencia del infortunio a que estos sujetos se hallan sometidos, especialmente su pequeña talla. Un examen psicológico completo es, pues, necesario ya que permite a menudo el despistage de falsas debilidades mentales, lo que es capital desde el punto de vista práctico para poder orientar la adaptación social de estos sujetos.

ciones clínicas que se encuentran en la literatura, el primero es que a menudo los pediatras que describen un síndrome de Bonnevie-Ullrich no dan la evolución del mismo, el segundo es que los endocrinólogos que describen el síndrome de Turner no ofrecen siempre los antecedentes. Es verdad, como lo subraya Desclaux, que ellos pueden pasar desapercibidos a los padres poco observadores que hablan de un "bebé regordete" o referencias de este tipo.

De todos modos, este parentesco es tan evidente que muchos autores, Ullrich el primero, no han dudado en afirmar la equivalencia de los dos síndromes. Edwards escribió recientemente que en los países anglosajones el término de Bonnevie-Ullrich es empleado como sinónimo de Turner, usándose a veces el término de síndrome de Ullrich-Turner, por ejemplo bajo la firma de Kosenow.

Otros autores han tratado de realizar una síntesis diferente, englobando los dos síndromes de un conjunto más vasto.

Así sucede con el notable estudio de Haddad y Wilkins que agrupan 55 casos bajo la denominación de "anomalías congénitas asociadas a una aplasia gonadal", en la cual se resume la clasificación del modo siguiente:

- Anomalías de desarrollo estatural,
- Anomalías de desarrollo de los puntos de osificación,
- Anomalías dentarias, a veces con ausencia de un incisivo,
- Anomalías de estructura ósea, a veces con rarefacción de las trabéculas, sugiriendo osteoporosis,
- Anomalías de la cara con micrognatismo, asimetría facial, fascies mongloide, epicanthus,
- Anomalías de los ojos, desde el estrabismo simple o la exofalmía idiopática hasta la catarata congénita o el coloboma de la cara,

—Anomalías del cuello, las más frecuentes y las más características,

—Anomalías de la piel del tipo cutis laxa generalizada o localizada, con o sin nevos pigmentarios múltiples,

—Anomalías del esqueleto con cubitus valgus, soldadura de las vértebras, escoliosis o lordosis, hasta espina bifida,

—Anomalías cardiovasculares yendo desde el soplo funcional banal hasta la coartación de la aorta o la comunicación interventricular,

—Anomalías intestinales con telangiectasias múltiples,

—Linfoedema,

—Hipertensión arterial idiopática,

—Anomalías de desarrollo síquico de tipo de retardo mental.

No sería cuestión de considerar cada una de estas malformaciones como sintomática del compromiso gonádico. Pero los autores recuerdan la hipótesis de Hofferberg y Jackson de tres genes mutantes ligados y promoviendo el de un gen mutante pleiotrópico. Ellos recuerdan la hipótesis de Witschi de una alteración ovular anterior a la fecundación. Hilson por su parte ha emitido la hipótesis de una *liaison* (ligazón) de origen genético ciertas malformaciones de la oreja y ciertas malformaciones génito-urinarias.

Anteriormente a este trabajo, Rossi y Caffisch habían descrito un vasto "síndrome del pterigium" englobando:

- la forma bilateral de Bonnevie-Ullrich,
- la forma unilateral de Bonnevie-Ullrich,
- el síndrome de Turner,
- el síndrome de cuello corto congénito,
- el síndrome de artro-mio-displasia congénita.

Si tales conceptos no nos parecieran enteramente aceptables, la asimilación pura y simple choca con objeciones de las cuales, sin embargo, la esencial nos

parece ser la existencia del status de Bonnevie-Ullrich en varones, pero este punto parece muy discutible. Describiendo el síndrome de Bonnevie-Ullrich, Silver nota entre sus particularidades la "predilección por las muchachas", y nos parece en efecto, por difícil que sea la interpretación de las observaciones antiguas, que no existen casos indiscutibles del Bonnevie-Ullrich en varones. Para no referir sino una observación reciente, la de Lust, cuyo caso III se refiere a un varón... pero la descripción clínica no es evidente, no habiendo esencialmente pterigium, y durante la comprobación anatómica, por demás incompleta, no se encuentra mención alguna de las gonadas que no parecen haber sido examinadas, mientras que sí se ha constatado un hipospadias... En efecto, las únicas observaciones causantes de confusión son los casos reportados por Steiker y cols. (especialmente el caso II), pero nosotros hemos observado que el autor mismo ponía en duda su pertenencia al síndrome de Ullrich-Turner.

Así, esta objeción no parece sostenerse, aunque como vamos luego a exponer, el estudio cariotípico aparece como el elemento que permite aportar los datos precisos y necesarios en estos casos, abogando en este sentido las observaciones que hemos podido hacer.

IV.—Observaciones personales.

La casuística puede verse en el trabajo original: *Annales de Pédiatrie de la Semaine des Hopitaux de Paris*. No. 70/12, 14 Dic., 1961, págs. 3481/P 581-3495/P 595.

CONCLUSIONES

Fuera de la constatación original brevemente mencionada por Patricia Jacobs y Keay, que identificaron por primera vez un cariotipo 44 A + X en un bebé que presentaba un síndrome de Bonnevie-Ullrich no parece que el apor-

te de la determinación del sexo cromosómico haya mantenido la atención en la definición de las relaciones entre este síndrome y el de Turner.

Ahora bien, nosotros llegamos a pensar que esta determinación se presenta no solamente como un complemento interesante al estudio de estos síndromes, sino que ella constituye en efecto el elemento director del cual se edificará una nosología más precisa.

Nos parece probable que la entidad Ullrich-Turner con cariotipo 44 A+X debe tomar su individualidad definitiva a la cual se deben oponer los síndromes vecinos que realizan sea fenocopias de etiologías diversas, sea aberraciones cromosómicas más complejas a tipo de mosaico. Es así que muy recientemente Ford habría de encontrar 3 sujetos afectados de síndromes de Turner, dos de ellos a cromatina positiva, una mezcla de células a 45 y a 46 cromosomas que interpreta como un mosaico X/XX. Es posible que la imagen clínica de un cierto número de variedades atípicas de gonado-disgenesia esté en relación con tales mosaicos. Es probable además, según la interpretación general, que tales resultados estén en relación con una mutación de los cromosomas a un estado todavía primario del desarrollo germinativo en un momento en que la célula mutada es todavía capaz de hacerse la célula madre de numerosas células del cuerpo. En la observación precipitada de gemelos reportada por R. Turpin y cols., los autores no están seguros en uno y otro caso de la ausencia de mosaico XY/X.

De todos modos, el estudio de nuestros cuatro casos parece ser demostrativo de esta filiación cronológica que hace la variedad haplo X del síndrome de Turner la forma evolutiva del status de Bonnevie-Ullrich del niño pequeño, lo que confirma las posiciones implícita-

mente admitidas por numerosos autores y la opción explícita tomada por Ullrich mismo hace 10 años.

No es necesario señalar que estas constataciones hacen ilusorias ciertas consideraciones terapéuticas, especialmente en lo que respecta a la pequeña talla de estos sujetos, la que no depende de un déficit hormonal, como lo habían señalado Lamy y Wilkins. No se puede asimilar las consecuencias de una castración prepuberal a la de un estado haplo X, y (salvo quizás en la observación excepcional de Frey y Hoffman en que estaba asociada una insuficiencia tiroidea) solo puede ser obviada la insuficiencia ovárica en la edad pubertaria por una endocrinopatía sustitutiva como es clásico prescribir.

Corresponde al futuro todavía precisar dos series de problemas:

a) el porqué de la aberración cromosómica: recurriendo al ejemplo de la *Drosophila melanogaster* se piensa que se trata de una alteración en la segregación cromosómica durante la meiosis, sabiéndose que los gametos nacen después del desdoblamiento de la guirnalda cromosómica por la repartición de un cromosoma de cada par sobre una célula hija. Si la separación no se opera, puede suceder que, en el caso del gonosoma, cada óvulo no contenga un cromosoma X y cada espermatozoide un cromosoma X o Y, sino que una de las células contenga dos gonosomas, mientras que la otra se halla desprovista. Tal ausencia de partición es a priori posible tanto en la ovogénesis como en la espermatogénesis. En efecto, se puede imaginar lo mismo un óvulo sin X fertilizado por un espermatozoide conteniendo el gonosoma X que un espermatozoide sin X o sin Y fertilizando un óvulo normal a gonosoma X. La no partición de origen paterno ha sido propuesta por Polani, Lessof,

Bishop, Lenz, Stewart, en cuatro casos de síndrome de Turner que presentaba daltonismo rojo-verde, teniendo los padres de los enfermos una percepción normal de los colores. En estos casos, el gonosoma X portador del defecto debía, pues, venir del lado de la madre y el gameto vacío del padre. Recientemente ha discutido Polani una observación en la cual el padre era daltoniano rojo-verde con una hija daltoniana afecta de síndrome de Turner-Albright, siendo la madre de vista normal. En estos casos es necesario pensar, al contrario, en la existencia de una falta de partición materna si se admite que el sujeto era de cariotipo $44 A + X$, lo que no parece haberse comprobado. En efecto, el defecto no puede provenir más que del gonosoma X del padre y el óvulo sin gonosoma de la madre.

En la observación de los gemelos de R. Turpin y cols. hemos visto que una serie de argumentos parecen demostrar que un tipo haplo X puede ser el resultado de la no distribución de Y en uno de los dos blastómeros que derivan de la mitosis de un XY. En esta observación ha permitido la prueba de los injertos recíprocos realizar en uno y otro de estos sujetos un verdadero mosaico artificial comprobado 78 días después del injerto.

Se ve por estos ejemplos hasta dónde se comienza a penetrar en el estudio de estos hechos.

b) la manera por la cual la aberración inicial ocasiona una serie de displasias tan complejas y aparentemente tan alejadas una de otra que las que realizan el cuadro clínico del síndrome de Ullrich-Turner no ha recibido aún ninguna explicación. En el trabajo ya citado que ellos han consagrado al estudio crítico del "Turner masculino", D. Strejker y cols. emiten a este respecto consideraciones que nos parecen interesantes:

entre los 21 casos estudiados, solamente 9 han sido objeto de un estudio cariotípico (2 casos de los autores y 7 de Court-Brown, y en estos casos la fórmula era de varón normal 44A — XY. Ninguno presentaba un cuadro característico completo del síndrome de Ullrich-Turner, pero algunos mostraban signos clínicos muy aparentes, especialmente el caso II, con un pterigium colli notable, y el caso IV, con un pterigium, un aneurisma de la aorta y un riñón atrófico que tuvo que ser extirpado. Por lo demás es necesario recordar los casos intermediarios, tal como el de Edwards y cols. con un cromosoma suplementario del tipo mongoliano y ciertas anomalías del tipo Turner; tal, además, el de Ferguson-Smith y cols. con pterigium colli, retardo mental y otras anomalías, y un cariotipo XXXY; tales, en fin, los mosaicos de Ford ya mencionados.

Además, anomalías congénitas o grupos de anomalías del tipo de las disge-

nesias gonadales pueden estar asociadas a diferentes variedades de aberraciones cromosómicas y hasta observarse excepcionalmente con un cariotipo aparentemente normal. *Entre todos estos hechos clínicos, el síndrome de Ullrich-Turner haplo X parece ser el único perfectamente caracterizado a la hora actual, sin que sepamos por tanto qué lazos de causalidad unen las anomalías somáticas con las cromosómicas.*

Al menos es confortante notar que progresos se han realizado en tan pocos años gracias al descubrimiento de las enfermedades humanas por aberración cromosómica, en la comprensión de los hechos que se presentaban hasta hace poco ante el clínico bajo un aspecto particularmente desconcertante.

Referencias: este trabajo está avalado con 158 referencias bibliográficas y varios grabados, por lo que recomendamos a los que se interesen específicamente en el tema consultar el original.

BIBLIOGRAFIA

- Christiaens, L.; Laude, M. y Fontaine, G.—*
Annales de Pédiatrie de la Semaine des Hôpitaux de Paris; No. 70/12, 14 dic., 1961, páginas 3481/P. 581-3495/P. 595.