

# Valor del cariograma en patología infantil

A propósito de 19 observaciones (\*)

Por los Dres:

P. GIRAUD, R. BERNARD, A. STAHL, F. GIRAUD, MMES. MULLER y HARTUNG,

(de Marsella)

Los autores, después de haber precisado la técnica de la exploración cromosómica puesta al día por uno de ellos e inspirada por las investigaciones de Ford sobre el cultivo de médula ósea, relatan los primeros resultados obtenidos por este método en 19 casos de patología infantil.

Ellos han explorado: 8 mongolianos, tres anomalías sexuales, 8 poli-malformados de los cuales 3 typus amstelodamensis.

Los cariogramas obtenidos confirman en la mayoría de los casos los datos ya adquiridos. El conjunto de sujetos explorados y de los resultados publicados por distintos autores les permite esbozar las indicaciones actuales del cariograma en patología infantil.

Desde que los Dres. R. Turpin, J. Lejeune, y M. Gauthier reportaron en 1959 el primer ejemplo de enfermedad por aberraciones cromosómicas a propósito del mongolismo, los descubrimientos se van acumulando tanto para las anomalías de los cromosomas somáticos (autosomas) como para las anomalías de los cromosomas sexuales (gonosomas).

Nos ha parecido interesante exponer las primeras observaciones de exploración cromosómica practicadas en la Clínica Médica Infantil de Marsella, gracias a la técnica perfeccionada por uno de nosotros siguiendo los trabajos de Ford y su escuela.

## I. LA TÉCNICA PARA PONER EN EVIDENCIA LOS CROMOSOMAS.

Durante los últimos cuatro años se han propuesto varias técnicas para la obtención de los cromosomas en el hom-

bre. Todas se basan en el cultivo de tejidos, pero la naturaleza de las muestras varía según los autores.

Ford y col. (1958) utilizaron la médula ósea cultivada siguiendo las técnicas de Lajtha (1952). Su método presenta el inconveniente de tener que utilizar numerosas operaciones de centrifugación, lo que conlleva el riesgo de aberración mecánica de los cromosomas.

Lejeune y col. (1959) cultivan fibroblastos procedentes de un fragmento de aponeurosis (fascia lata). Los resultados son excelentes, pero muchos clínicos dudan ante la necesidad de una biopsia profunda hecha en medio quirúrgico y bajo anestesia general.

En fin, recientemente, se han perfeccionado técnicas basadas en el cultivo de sangre periférica. (Hungerford y cols., 1959. M. Lamy y de Grouchy, 1961.)

Nosotros hemos optado por el cultivo

(\*) Versión en español del Dr. E. Alemán. Con permiso de la revista "Pediatrie", de Lyon; 17:373-378, 1962.

de médula ósea, obtenida por punción esternal o iliaca, según el método perfeccionado por uno de nosotros (Stahl y Muller, 1961). Sus ventajas son numerosas. Se utiliza en efecto un tejido cuyas células poseen una tendencia intrínseca a la multiplicación. Ello permite hacer un cultivo en corto espacio de tiempo (24 horas). Los riesgos de infección son reducidos. El empleo de antibióticos en el medio de cultivo es innecesario. Las manipulaciones resultan considerablemente simplificadas por el cultivo en tubos con laminillas. Las células medulares se colocan en suspensión en un medio formado por líquido de Gey y de suero humano. Esta suspensión se introduce en una serie de 12 tubos con laminillas, conteniendo ya en su excavación las laminillas cubiertas por una película muy fina de plasma y de extracto embrionario. Después de 24 horas de cultivo a 37° se introduce en cada tubo una gota de solución de colchicina, con el fin de bloquear las mitosis en metafase, dejándosela actuar durante 4-6 horas a 37°. Se provoca entonces el estallido de las células, necesario para la dispersión de los cromosomas mediante el tratamiento con solución hipotónica. Se fija con el Carnoy y se colorea con el azul de Unna o con el Giemsa. Las preparaciones obtenidas son estudiadas por fotomicroscopía. La selección de las mitosis que serán fotografiadas requiere un examen microscópico muy cuidadoso.

Cuando se estima que la dispersión ha sido satisfactoria y que los cromosomas no han resultado alterados, se obtiene una microfotografía, en la que se cuentan los cromosomas, después se dibujan a fin de su clasificación, según la nomenclatura adoptada en la conferencia de Denver (1960).

Bien entendido, como sucede con toda técnica, que el control de la misma es

bastante difícil. La toma de la muestra puede ser defectuosa. El cultivo exige que los diferentes medios y sueros sean de una calidad perfecta. Además, la dispersión de los cromosomas es difícil de obtener. Todo esto explica el porcentaje relativamente elevado de fracasos registrados, sobre todo al comienzo. La experiencia progresivamente adquirida nos permite obtener imágenes de una mejor calidad técnica y cultivos más constantemente utilizables.

## II. APORTES DE ESTAS TÉCNICAS A LA PATOLOGÍA HUMANA.

Se les puede resumir brevemente así:

1°—Las anomalías constatadas pueden referirse al número o a la morfología de los cromosomas:

a) En el número: se trata bien de la pérdida de un cromosoma (monosomía), bien de un cromosoma (trisomía) o hasta de dos (tetrasomía).

En algunos casos existen hasta mosaicos, es decir, la coexistencia en un mismo individuo de progenies celulares de cariotipos distintos.

b) En la morfología: intercambio de segmentos entre dos cromosomas diferentes, o el agregado de uno de ellos a los de un cromosoma no homólogo se le denomina con el nombre de *translocación*. Para poder afirmar este fenómeno es indispensable disponer de imágenes de gran calidad y en buen número.

2°—Las investigaciones han sido hechas en numerosos síndromes correspondientes a diversos capítulos de la patología.

A) *Síndromes en relación con el compromiso de los cromosomas sexuales:*

Son actualmente bien conocidos y no haremos más que recordar su juego cromosómico:

1.—El *síndrome de Klinefelter*, cuya fórmula cromosómica más frecuente consta de 47 cromosomas (XXY). Sin embargo, en ciertos casos clínicos se han encontrado sea mosaicos (XX,XXY), sea una fórmula a 48 cromosomas (XXYY) llamada "doble macho".

2.—El *síndrome de Turner* posee el juego cromosómico XO. El cariograma puede servir para despistar los casos aparentemente de Turner clínicamente pero poseyendo una fórmula cromosómica normal (XX).

3.—Numerosas anomalías respecto al número de cromosomas sexuales han sido descritas: *síndrome triplo-X*, fórmula XXXY. Fracarro reporta además el caso de un niño con 49 cromosomas (XXXXY).

4.—En fin el cariograma resulta un elemento de valor para precisar el *sexo genético* en los casos de pseudo-hermafroditismo, sea masculino, sea femenino.

#### B) *Síndromes en relación con anomalías de los cromosomas somáticos:*

1.—El *mongolismo*: desde el descubrimiento por Turpin, Lejeune y Gauthier de un autosoma suplementario del grupo 21 en los niños mongolianos, las investigaciones han puesto en evidencia otros aspectos. Mongolianos con 46 cromosomas con translocación, en este caso el autosoma suplementario yéndose a fusionar con otro autosoma (13-15) ó (21-22). Fracarro mismo ha despistado 47 cromosomas (trisomía del 19) en el padre de un mongoliano. En fin, el *mongolismo* asociado a un *síndrome de Klinefelter* da un juego cromosómico de 48 cromosomas (XXY + trisomía del 21).

2.—*Síndromes* en que se asocian *malformaciones múltiples* han sido explorados; el retraso mental es un elemento

frecuente. En este cuadro se describen trisomías de los autosomas 17 ó 18.

3.—El último campo de exploración del cariograma es la *hematología*. Se sabe ya que existen anomalías cromosómicas en la leucemia mieloide crónica, en la enfermedad de Waldenström y en la enfermedad de Vaquez.

### III. NUESTRAS OBSERVACIONES

#### I.—El *mongolismo*:

Se tomaron 8 muestras de niños mongolianos. Todos presentaban clínicamente los estigmas de esta afección. El cariograma confirma el diagnóstico poniendo en evidencia la *trisomía* del cromosoma 21. Nosotros no hemos encontrado mongolianos con una fórmula a 46 cromosomas implicando una translocación.

El cariograma es de gran utilidad en los casos de diagnóstico dudoso. Es así que él nos ha permitido afirmar el *mongolismo* en un niño de la raza amarilla que presentaba un retardo mental. (fig. 1 y 2).

#### II.—Los *estados sexuales patológicos*:

a) *Síndrome de Klinefelter*: joven de 15 años, longilíneo, que presenta una debilidad mental, caracteres sexuales secundarios bien desarrollados, pero cuyos testículos son de tipo infantil. La exploración biológica es igualmente característica. El cariograma muestra la presencia de 47 cromosomas (44 + XXY). (fig. 3 y 4).

b) *Testículo feminizante*: se trata de un niño de 10 años a fenotipo femenino. Operado a la edad de un mes por hernia inguinal izquierda estrangulada con presencia en el saco herniario de una masa esfacelada que parecía una gónada. Los órganos genitales externos



FIG. 1.

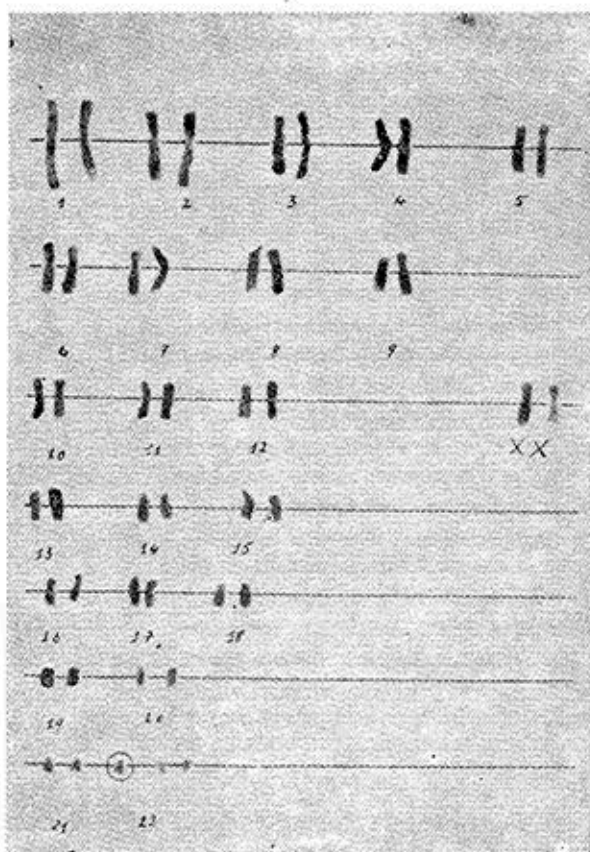


FIG. 2.

son de tipo femenino. La cromatina sexual es negativa, el sexo cromosómico es de tipo masculino con 46 cromosomas (44 + XY).

c) *Pseudo-hermafroditismo femenino por hiperplasia congénita de las suprarrenales*: se trata de un niño de 7 años que presentaba anomalías sexuales. El hábito y el sexo legal del niño eran masculinos. Al examen, nada de testículos, pilosidad pubiana en triángulo, nada de seno urogenital, pero sí clítoris peniforme. La laparoscopia muestra la presencia de un útero y de dos ovarios de dimensiones normales. Las exploraciones biológicas confirman la hiperplasia suprarrenal. La cromatina sexual

es positiva. El sexo cromosómico es femenino con 46 cromosomas (44 + XX).

### III.—*Typus Amstelodamensis*:

Un cariograma fue efectuado en cada uno de tres niños que presentaban distomorfias múltiples cuya asociación permite evocar el síndrome descrito por C. de Lange con el nombre de "Typus Amstelodamensis".

La fórmula cromosómica fue normal a 46 cromosomas en dos casos. Un defecto de técnica nos impidió interpretar el tercero.

### IV.—*Malformaciones diversas*:

5 casos en los cuales se encontraban



FIG. 3.

aisladamente o en asociación: pterigium colli (3 veces); síndrome de Klippel-Feil (2 veces); anomalías de los órganos genitales (2 veces) además de numerosos estigmas dismórficos (hipertelorismo, implantación baja de las orejas, anomalías de la facies, etc.). La mayoría presentaban un retardo sico-motor importante.

El cariógrama ha demostrado en 4 casos una fórmula normal a 46 cromosomas. En una sola observación existía una discordancia entre las células estudiadas: algunas poseían 47 cromosomas, otras 47. Nosotros nos proponemos rehacer este examen antes de poder dar conclusiones sea de una trisomía o sea de un mosaico.

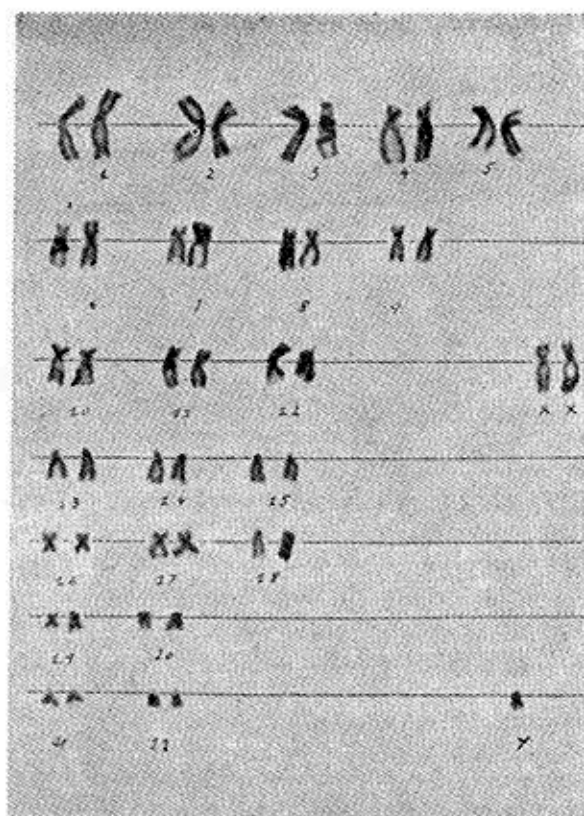


FIG. 4.

#### IV. INDICACIONES PRACTICAS DEL CARIÓGRAMA

Los datos ya enriquecidos de la literatura y nuestra muy modesta experiencia del estudio cromosómico nos permiten esbozar las indicaciones del cariógrama en patología infantil:

---En el mongolismo deberá utilizarse esta técnica en todos los casos de diagnóstico dudoso y en los mongolianos producto de padres muy jóvenes para investigar translocaciones eventuales.

—En todo caso de ambigüedad sexual el cariógrama permitirá afirmar el sexo genético.

—Entre los polimalformados: se explorarán especialmente los sujetos que

además de un retardo mental más o menos pronunciado presenten una o más de las siguientes anomalías:

—facies insólita, implantación baja de los oídos, hipertelorismo, anomalías oculares, malformaciones de los maxilares, etc.

—malformaciones de los miembros: sindactilias, pero sobre todo anomalías de las impresiones palmares.

—anomalías óseas o viscerales (polidispndilia, cardiopatías congénitas, etcétera).

—en fin, trastornos del desarrollo somático, microsomía en particular.

Todas estas alteraciones se presentan en sujetos para los cuales las investigaciones hereditarias quedan por demás negativas.

Bastantes otros aspectos de la patología ameritan ciertamente ser explorados bajo este punto de vista particular y la patología infantil deberá beneficiarse muy especialmente de esta nueva técnica de investigación en un porvenir próximo.