

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



513

**LA GENETICA Y
EL CIRUJANO DENTISTA**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A**

AMANDA DE JESUS IZA ORNELAS

1 9 8 1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

PROLOGO

BOSQUEJO HISTORICO

CAPITULO I

INTRODUCCION A LA GENETICA

- TEMA 1.- Complejo celular
- TEMA 2.- Propiedad y naturaleza de los genes
 - a) Réplica del Acido Desoxirribonucleico (DNA)
 - b) Síntesis de Proteínas y el Código Genético
- TEMA 3.- Formas de reproducción celular
 - a) Mitosis
 - b) Meiosis

CAPITULO II

ARBOLES GENEALOGICOS Y RASGOS HEREDITARIOS

- TEMA 1.- Variación en la expresión de los genes
- TEMA 2.- Clases de Herencia
 - 1) Autosómica o Mendeliana
 - a) Dominante
 - b) Recesiva
 - 2) Multifactorial o Poligénica
 - 3) Herencia Ligada al Sexo
 - 4) Codominancia y Herencia Intermedia
- TEMA 3.- Causas principales de lesión genética
 - a) Edad materna
 - b) Radiación
 - c) Sustancias químicas
 - d) Virus

CAPITULO III

MECANISMOS QUE ORIGINAN ANOMALIAS CROMOSOMICAS DEMOSTRABLES

- TEMA 1.- Aberraciones en la estructura de los cromosomas
 - a) Falta de Disyunción

- b) Pérdida sencilla de un cromosoma
- c) Delección
- d) Duplicación
- e) Inversión
- f) Inserción
- g) Translocación
- h) Isocromosomas
- i) Mixoploidias

ENFERMEDADES GENÉTICAS CON ANOMALIAS CROMOSÓMICAS DEMOSTRABLES

CAPITULO IV

MONOSOMIA 5 ó Síndrome de CRI - DU - CHAT

- a) Definición
- b) Etiología
- c) Cuadro clínico
- d) Manifestaciones orales
- e) Diagnóstico
- f) Tratamiento
- g) Pronóstico

CAPITULO V

TRISOMIA 13 - 15 ó Síndrome de PATAU

- a) Definición
- b) Etiología
- c) Cuadro Clínico
- d) Manifestaciones orales
- e) Diagnóstico
- f) Tratamiento
- g) Pronóstico

CAPITULO VI

TRISOMIA 18 ó Síndrome de EDWARDS

- a) Definición
- b) Etiología
- c) Cuadro clínico

- d) Manifestaciones orales
- e) Diagnóstico
- f) Tratamiento
- g) Pronóstico

CAPITULO VII

TRISOMIA 21 ó Síndrome de DOWN

- a) Definición
- b) Etiología
- c) Cuadro clínico
- d) Manifestaciones orales
- e) Diagnóstico
- f) Tratamiento
- g) Pronóstico

DATOS GENERALES

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

PROLOGO

Desde el inicio de las ciencias biológicas, el continuo y rápido avance de la Genética Médica, han ido descubriendo más y más leyes que la rigen.

Es posible que los primeros seres humanos hayan fijado su atención en aspectos hereditarios, no tomados en cuenta en presentes fechas por ser de observación común; ya que en los albores de la naturaleza no se dieron casos como el que nacieran leones como cachorros de canguro o un leopardo nacido de jirafa.

La Genética considerándose ya como ciencia, y campo en el cual los médicos y otros científicos, así como estudiantes, no sólo de Medicina sino de otras ramas de la ciencia han ido adentrándose en la Genética debido al interés acerca de origen de ciertas anomalías que afectan a un individuo.

Muchos han considerado la Genética como ciencia que se ocupa de coleccionar casos raros sin saber que no sólo se ocupa del estudio de los factores hereditarios en su aspecto patológico sino también en su estado normal. Esperando que el hombre avance lo suficiente como para que, al ir descubriendo las leyes de la Genética, las interprete e integre adecuadamente. Los avances en la investigación en los últimos años han dado a conocer apasionantes y numerosos caminos dentro del estudio de la Genética como el diagnóstico prenatal de alteraciones genéticas por medio de cultivos celulares ó Biopsia.

Gracias a los procesos hereditarios modificados por el medio ambiente a través de mutaciones que condicionan la evolución biológica, apreciamos a nuestro alrededor una extraordinaria variedad de seres vivos y dentro de esta un grupo que constituye las especies.

Dentro de la patología genética, tema a tratar en esta tesis, encontramos aberraciones cromosómicas demostrables tales como el Síndrome de Down.

Estas anomalías son más comúnmente vistas en nuestros días, y

puede deberse a los estudios hechos de tiempo atrás que obligaron - al ser humano a poner más atención acerca de lo que nos rodea, no sólo a tomar en cuenta las enfermedades funcionalmente hablando, si no interesarse en las anomalías congénitas que impiden en ocasiones integrar a un individuo a la sociedad como una persona completamente normal.

Dándonos de este modo, datos estadísticos de los árboles genealógicos familiares y de poblaciones, y la frecuencia con la que las mutaciones se presentan.

Por lo que, la Citogenética ó genética cromosómica se encargará del estudio de cariotipos ó aberraciones cromosómicas existentes; y la genética bioquímica, del estudio de defectos enzimáticos y moleculares.

Y si existen síndromes que provocan anomalías estructurales como el labio y paladar hendidos, en los que, el material cromosómico se encuentra alterado permanentemente presentando perspectivas de vida de sólo meses o días,

¿ Quién no recomendaría la reconstrucción de estos defectos estructurales en individuos que llegan a sobrevivir ?

Es por esto que hacemos hincapié en atraer la atención del Odontólogo a la Genética Médica y los trastornos que se presentan, ya que al ser la Odontología una rama médica, no debe aislarse completamente de la Medicina en general.

Amanda de Jesús Iza Ornelas

BOSQUEJO HISTORICO

Desde la más remota antigüedad, el interés del hombre y su conocimiento acerca de la herencia aún en forma elemental los han llevado a realizar estudios acerca de este tema. Se han descubierto algunos escritos cuneiformes babilónicos de hace más de 6 000 años, - los cuales se piensa son árboles genealógicos de caballo.

Entre las observaciones que han destacado son las de los griegos Aristóteles e Hipócrates. Se hace notar que el pensamiento griego mantuvo el concepto de influencia del medio ambiente sobre la transmisión hereditaria.

A raíz de la construcción del microscopio óptico por Anton von Leenwenhoek, quien observó los espermatozoides humanos a través de los siglos XVII y XVIII; aparece entonces, la primera teoría de - que ni el espermatozoide, ni el óvulo contenían un embrión preformado, sino una substancia capaz de formarlo después de la fertilización.

En 1828, el descubrimiento hecho por Van Bear acerca del huevo humano y los adelantos de la microscopía, corroboraron en el siglo XIX la teoría de la epigénesis que concuerda esencialmente con todos los conceptos modernos de la reproducción y mecanismos de transmisión hereditaria.

Los filósofos griegos habían ya sugerido la influencia del medio ambiente sobre los caracteres hereditarios, sin embargo no fué sino hasta el siglo XVIII, cuando Jean Baptiste Lamarck (1744 - 1829), científico francés, formuló una teoría sobre caracteres hereditarios que pretendían ser adquiridos del medio ambiente. Teoría que tuvo gran aceptación hasta hace unos años, apoyada por algunos biólogos modernos como Lisenko en Rusia. Simultáneamente, el estudio de los fósiles había llegado a ser objeto de investigación, proporcionando al fin una demostración fundamental de las teorías evolucionistas.

(1822 - 1884) Gregorio Hohann Mendel, durante los años de 1854 - 1856, comenzó su famosa serie planeada de investigaciones - respecto a la herencia de híbridos vegetales, que dió a conocer en 1865 ante la sociedad naturalista de Brunn. Este trabajo ha valido al autor el título de " Padre de la Genética Moderna ". Las conclusiones de su obra han sido denominadas las "Leyes de la Herencia" que imperan hasta nuestros días.

Charles Darwin (1859) publicó su extraordinario libro sobre el origen de las especies y sus ideas sobre la evolución, resultado de veinticinco años de experimentos y estudios.

En 1901 McClung y Sutton, planearon la primera hipótesis de la existencia de una relación entre un carácter dado y un cromosoma determinado, al postular la relación de los cromosomas X con la determinación del sexo.

1902 y 1903. Como resultado de observaciones microscópicas sobre la división celular, Sutton y Boveri, dan la primera teoría cromosómica de la herencia, la probabilidad de asociación de cromosomas maternos y paternos en pares y su separación subsiguiente durante la división reductora, constituya la base física de la ley mendeliana de la herencia, mostrando la relación de los cromosomas con la segregación y el emparejamiento independiente.

Morgan en 1910, demostró la herencia ligada al sexo de los ojos blancos de la Drosophila. A esto siguió la demostración de que los genes estaban contenidos en los cromosomas en disposición lineal y determinada. (Teoría cromosómica de la Herencia)

En 1912 Morgan y Cattell, encontraron que los genes, aunque ligados dentro del cromosoma completo podían combinarse nuevamente, - como resultado de un cambio de segmentos cromosómicos durante la meiosis.

1913. Sturtevant comenzó a dibujar mapas cromosómicos, lo que Pointer prosiguió y completó con sus observaciones sobre cromosomas gigantes de las glándulas salivales, en 1930.

Müller (1922 1941), obtuvo un adelanto notable en la genética acerca de la reproducción de mutaciones, formulando con esto el concepto de gene - enzima.

En 1923 Pointer afirmó que el número cromosómico correcto era de 48, concepto aceptado en 1956. En este mismo año, Tjio y Levans de Suecia, empleando cultivos tisulares de pulmones fetales, demostraron que el verdadero número de cromosomas humanos es de 46.

1925. Sturtevant demostró la posibilidad de un cambio en el efecto fenotípico de uno ó más genes, debido a un cambio en su posición respecto a los otros genes. Podía ser resultado de una mutación de cromosoma, es decir, resultado de un cruzamiento de salto o una alteración estructural cromosómica.

H.J. Müller estudió la mutación cromosómica, dando como resultado en 1927, su demostración de la acción mutante de los rayos X.

Watson y Crick, con el modelo de la doble hélice, esclarecieron mecanismos en los que se fundaba la autoduplicación y disposición del DNA y la transferencia al citoplasma a través del RNA. Abriéndose de este modo, perspectivas revolucionarias al hombre para interpretación y posibles correcciones futuras del código genético.

En 1959 Lejeune, Gautier y Turpin descubrieron por vez primera una enfermedad en el hombre como producto de aberración cromosómica: el mongolismo, en el cual existen 47 cromosomas, trisomía que recibe el nombre de Síndrome de Down, tema a tratar en el capítulo VII.

Edwards en 1960 descubre otra enfermedad en el hombre también como producto de una aberración cromosómica donde está triplicado el cromosoma 18, recibiendo el nombre de Síndrome de Edwards. (cap. VI de esta tesis)

La GENÉTICA, la más joven de las ciencias, le ha bastado poco más de medio siglo para producir una verdadera revolución dentro de la Biología. Se han descifrado no sólo mecanismos de herencia, sino el mensaje genético y la naturaleza y función del gene.

Es posible que esto alargue la vida del hombre y la haga más -
placentera, introduciendo dimensiones biológicas y médicas totalmen-
te nuevas, estudiando en ambas sus fundamentos, medio y fines, se-
gún los cuales viven y actúan actualmente.

CAPITULO I

INTRODUCCION A LA GENETICA

TEMA I : COMPLEJO CELULAR

CELULA

La célula es la unidad orgánica funcional de los vegetales y animales, en otras palabras el principal componente de todo ser vivo. Es una forma de vida organizada capaz de existir independientemente del medio sustituyendo sus sustancias propias conforme las necesita, partiendo de elementos nutritivos que son absorbidos del medio ambiente.

Formada por una masa protoplasmática, generalmente microscópica en la cual está incluido un cuerpo denso y más pequeño que es el núcleo.

En sí la célula está constituida por partes fundamentales que son : Membrana Celular y Citoplasma.

MEMBRANA CELULAR

Es la parte funcional viva de la célula. Es a través de esta por la cual entran los elementos nutritivos saliendo los productos de deshecho.

El CITOPLASMA es el contenido celular envuelto de membrana, constante en tamaño y contenido dentro de una misma célula.

Puede observarse muy grande como en el caso del óvulo, o muy pequeño como es el caso de los linfocitos.

Las actividades presentes en el citoplasma son semejantes a las que ocurren en una línea de fabricación, o sea, se efectúan diversas actividades, necesarias para lograr un producto completo al término de una cadena.

Dentro del citoplasma existen diferentes organelos, a los que corresponden funciones específicas, y son :

MITOCONDRIAS

Llevan a cabo, en su interior, numerosos procesos metabólicos - en los que, se obtiene energía, que es almacenada. Esta energía, conocida más comúnmente como Adenosin Trifosfato (ATP), y los procesos, conocidos con el nombre de Cadena respiratoria o Ciclo de Krebs.

RETICULO ENDOPLASMICO

Constituido por membranas, las cuales, en forma de capas concéntricas de pasajes tubiliformes se abren hacia la superficie de la - membrana celular y al interior hacia el espacio existente entre las 2 membranas de la envoltura nuclear.

Existen dos variedades de Retículo Endoplásmico :

- 1) Granular
- 2) Agranular

GRANULAR :

En sus membranas se observan, con grandes aumentos, - densas partículas incrustadas que son los Ribosomas, contenidos por RNA.

AGRANULAR :

Se observa casi liso, carente de gránulos.

El RETICULO ENDOPLASMICO tiene la principal función de ser el - centro activo que da forma al mensaje Genético.

RIBOSOMAS

Constituidos en un 60% de RNA y un 40% de proteínas por peso.

Su función principal, cuando se encuentran libres, es la de ser vir como lugar de síntesis de proteínas necesarias para conservar la constitución enzimática.

APARATO DE GOLGI

Consta de una red irregular de conductos revestidos de membra - nas. Su función en la actividad celular aún no está dilucidada por

completo. Algunos citólogos piensan que el complejo celular de Golgi sirve de almacén temporal para algunas sustancias producidas en el Reticulo Endoplásmico, y que está involucrado en la secreción celular.

Este componente citoplasmático, se observa en casi todas las células a excepción de los espermatozoides y eritrocitos, que carecen de este.

LISOSOMAS

Su acción se describe como aparato digestivo de la célula. Las enzimas contenidas en los lisosomas hidrolizan muchas sustancias y dependiendo de estas sustancias a hidrolizar, los lisosomas liberan nucleasas, glucosidasas, proteasas, etc.

CENTRIOLOS

Cuerpos cilíndricos formados por estructuras muy finas. Son 27 agrupados en 9 "trios". La función de los centriolos es muy importante dentro de la división celular, ya que este precisamente se encarga de dirigir y llevar la reproducción celular, conocida con el nombre de Mitosis.

FIBRILLAS

Se les da el nombre de fibrillas a las fibras o filamentos muy finos.

De estos finos filamentos se encuentran formados los componentes u organelos celulares, y no sólo estos sino también los músculos nervios y demás tejidos del cuerpo animal.

NUCLEO : (CEREBRO DE LA CELULA)

Posiblemente esta sea la estructura más importante del complejo celular.

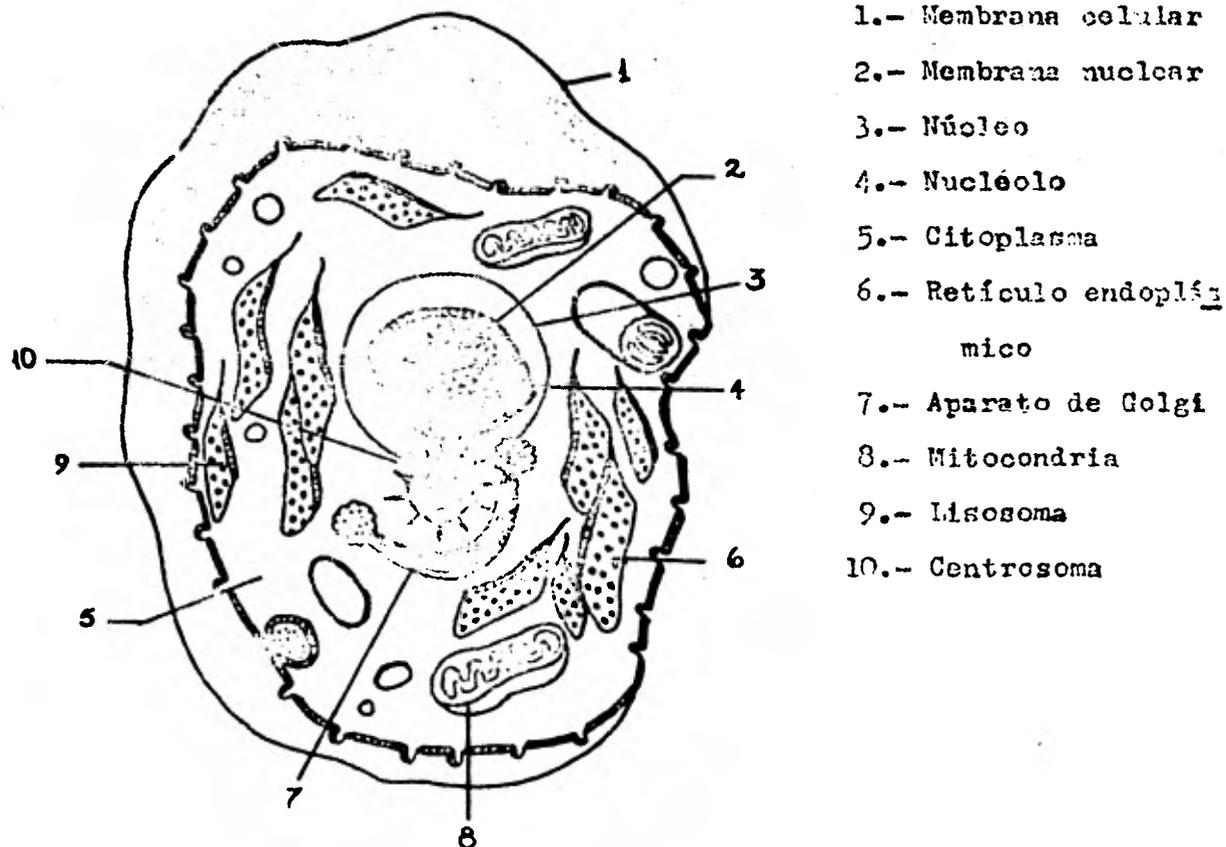
Todos los registros genéticos se hallan dentro del núcleo.

Este posee alrededor de 40,000 genes en la célula humana, - que codifican otras tantas sustancias, lo que significa un hecho crucial para la evolución y es la información genética la cual po see duplicada. Esta información se encuentra dispuesta en tiras largas de ácido desoxirribonucleico (DNA); también contiene áci do ribonucleico (RNA), y gran cantidad de otras proteínas de - las cuales la Histona es la principal. El resto de proteínas son las conocidas como NO-Histonas.

Al parecer, ambas regulan la función genética, es decir, acti van algunos genes mientras que reprimen otros.

Todas las sustancias mencionadas anteriormente, componen el grueso llamado CROMATINA.

fig. 1 ESTRUCTURA DE UNA CELULA



TEMA II : PROPIEDAD Y NATURALEZA DE LOS GENES

Los genes además de controlar la herencia de padres e hijos, también controlan la función diaria de las células y su reproducción, de terminando cuales sustancias van a ser sintetizadas como lo son las enzimas y los compuestos químicos.

GEN

Unidad genética por excelencia. Son moléculas de ácido nucleico denominado DNA, que controla automáticamente la formación de otro áoi do nucleico conocido como RNA ó ácido ribonucleico.

Este difunde a través de la célula, y controla la formación de - diferentes proteínas.

Los genes controlan la formación de las diversas proteínas de - las distintas células del organismo. Poseen propiedades fundamenta - les, entre las cuales se encuentran :

- 1.- Capacidad de dirigir la formación de enzimas y otras proteií nas.
- 2.- Capacidad de dirigir la formación de una réplica de sí mismo y
- 3.- Capacidad de mutar (sufrir alteraciones sin perder la capacidad de reproducirse).

A) REPLICA DE ACIDO DESOXIRRIBONUCLEICO (DNA)

Bloques básicos de construcción de DNA :

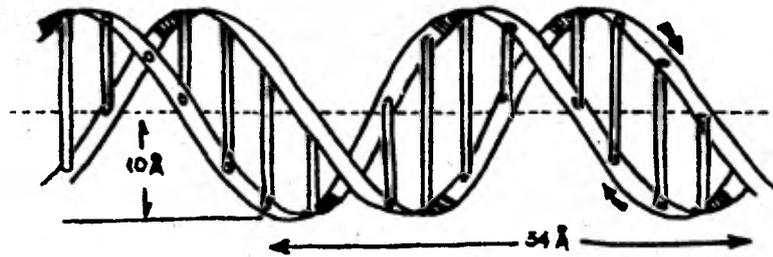
Entre los compuestos químicos básicos que intervienen en la formación del ácido desoxirribonucleico ó DNA se enouentran :

- ácido fosfórico
- un azúcar llamado desoxirribosa y
- 4 bases nitrogenadas que son :
 - 1) 2 PURINAS : Adenina y Guanina
 - 2) 2 PIRIMIDINAS : Timina y Citosina

El fosfato (PO_4) y la desoxirribosa forman las dos ramas heli-

coidales del DNA, y las bases nitrogenadas las conexiones entre estas dos.

fig. 2



Modelo de la molécula de DNA propuesto por Watson y Crick (1953)

NUCLEOTIDOS :

1ª ETAPA DE FORMACION DE DNA

La combinación de una molécula de ácido fosfórico, una desoxirribosa y una de las cuatro bases forman un nucleótido.

De esta manera se forman 4 nucleótidos separados, uno para cada una de las bases :

- | | |
|--------------------|-----------------------|
| a) ácido adenílico | c) ácido timidílico y |
| b) ácido guanílico | d) ácido citidílico |

Estas bases forman pares y cada uno de estos pueden unirse en forma laxa (por medio de enlaces de Hidrógeno), proporcionando el medio por el cual se unirán las dos tiras de la hélice del DNA.

El nucleótido de uno de los pares se encuentra en una tira de DNA, y el otro nucleótido de esta tira en posición correspondiente a la otra; hallándose estas, unidas por enlaces laxos irreversibles entre las bases de los nucleótidos.

ORGANIZACION DE NUCLEOTIDOS PARA FORMAR DNA

Los nucleótidos se combinan de manera tal, que el ácido fosfórico y la desoxirribosa alternen entre sí en las 2 ramas, y estas se encuentran unidas por los pares correspondientes de bases. Ejemplo : CG, CG, GC, TA, CG, TA, AT y AT. Unidos como anteriormente se mencionó, por puentes laxos de hidrógeno.

Debido a la unión laxa de estas 2 tiras, pueden separarse fácilmente, como lo hacen durante el curso de su función dentro de la célula.

lula.

Para ver al DNA con perspectiva física adecuada hasta tomar uno de los extremos y arrollarlo formando la hélice, observando 10 pares en cada vuelta completa de esta hélice de la molécula de DNA.

REPRODUCCION (Réplica) DEL DNA

El DNA se reproduce varias horas antes de que tenga lugar la - mitosis, la duración de esta réplica es de 1 hr. aproximadamente, en trando en función posteriormente el NUCLEO; normalmente durante va - rias horas antes de empezarse la mitosis.

El DNA se duplica 1 sola vez, dando como resultado 2 duplicados exactos de este, las cuales se vuelven respectivamente el DNA de las células hijas resultantes de la mitosis.

ACONTECIMIENTOS QUIMICOS Y FISICOS DEL DNA

1° Las 2 tiras de DNA se separan por los puentes laxos de hi - drógeno.

2° Cada una de las tiras se combina con nucleótidos de desoxi - rribosa, de las cuatro tipos descritos antes como bloques básicos de construcción del DNA.

Cada una de las bases atrae un nucleótido con la base complemen - taria.

En esta forma disponiendose seriadamente uno al lado del otro - los nucleótidos adecuados.

3° Los mecanismos enzimáticos proporcionan la energía logran - do la polimerización de los nucleótidos hasta formarse la nueva tira de DNA.

B) SINTESIS DE PROTEINAS Y EL CODIGO GENETICO

Los genes están dispuestos en una línea secuencial dentro del cromosoma y son los determinantes de la herencia, ya que encierran -

la información necesaria para la perpetuación de la especie. (Gen determinante de la herencia)

El postulado Garrod acerca del GEN como precursor de la enzima, que se enuncia "gene - enzima", ha debido modificarse en virtud de - que se ha demostrado que en la síntesis de una enzima intervienen 2 ó más genes, ubicados en diferentes cromosomas, gene - polipéptido.

La transcripción de la información genética se realiza mediante la molécula de RNA formada por un cordón semejante a uno de los 2 de DNA. Esta transcripción depende del Rna - polimeraza, que en una de sus partes reconoce el triplete específico del DNA que marca el inicio del gene.

La polimeraza "lee" el gene DNA, en tanto que forma una molécula complementaria del RNA. Cuando la polimeraza alcanza un codon - terminal, la lectura se detiene en la molécula del nuevo RNA, y es liberada.

TENA III : FORMAS DE REPRODUCCION CELULAR

A) MITOSIS

La mitosis es una forma de reproducción celular, privativa de - células somáticas corporales, células sin trascendencia en un nuevo individuo.

Es una recuperación de células que se van perdiendo o se hacen más cuando el individuo se forma.

Esta forma de reproducción consta de 4 fases consecutivas :

- 1) Profase
 - 2) Metafase
 - 3) Anafase
 - 4) Telofase
- Proceso continuo

PROFASE :

Es la etapa temprana de la mitosis en la cual nos en

contramos con 4 eventos importantes :

- 1.- Manifestación visible de los cromosomas
- 2.- Separación de fragmentos centriolares, uno frente al otro.
- 3.- La membrana nuclear se disuelve
- 4.- Formación del huso acromático.

METAFASE :

Aquí se efectúa el movimiento cromosómico, en el que se colocan los cromosomas en el huso, estableciendo contacto con las fibras a través del centrómero. Se efectúa la formación de la Placa Ecuatorial

ANAFASE :

En esta fase, se efectúan 2 eventos :

- Los centrómeros de los cromosomas se dividen $(\text{---}) - (\text{---})$ dando origen a 2 cromátides, hay un rompimiento longitudinal.
- Una cromátide es jalada por el huso acromático y el otro es jalado hacia el lado contrario.

Al final de la Anafase y comienzo de la

TELOFASE :

Hay una constricción a la mitad de la célula alargada (surco de segmentación), el cual va haciendose más profundo hasta que la célula se divide, dando como resultado 2 células hijas idénticas a la célula madre que les dió origen.

Uno de los eventos que parecen cerrar la Mitosis corresponde al centriolo, este se divide y queda listo para la futura división MITOTICA.

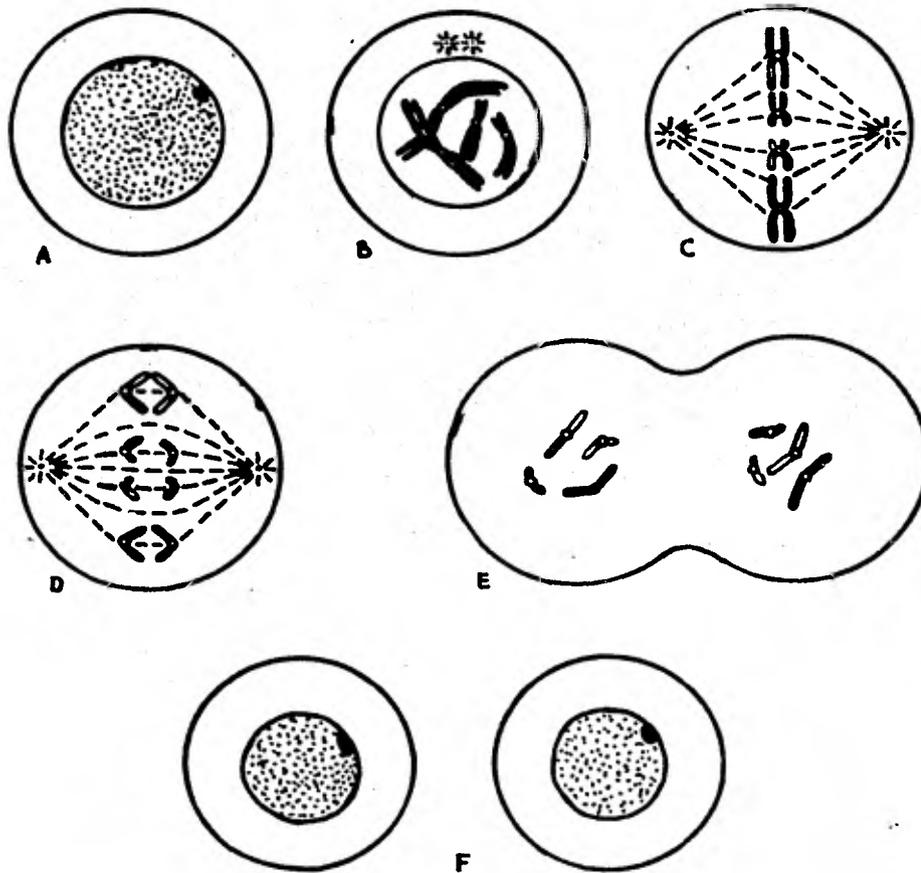


fig. 3

Etapas de la mitosis. Se representan sólo dos de los 23 pares de cromosomas. Los cromosomas de uno de los progenitores se han representado en blanco; los cromosomas del otro progenitor, en negro.

(A) INTERFASE; (B) PROFASE; (C) METAFASE;
 (D) ANAFASE; (E) TELOFASE; (F) INTERFASE.

B) MEIOSIS

La Meiosis es una forma especializada de división celular que se observa en la formación de los espermatozoos y óvulos haploides (gametos). Cada uno posee 23 cromosomas.

Esta división tiene situaciones análogas a la mitosis, que ejercerá su acrobacia sobre las fibras del huso acromático. Además de continuar la especie, la Meiosis le da variabilidad a la misma.

La MEIOSIS se divide en :

MEIOSIS I y MEIOSIS II

Básicamente recordaremos que la Meiosis I es reductiva, los cromosomas homólogos se aparean durante la Profase y posteriormente se separan durante la Anafase; aunque permanece intacto el centrómero de cada cromosoma.

En la Meiosis II, como en la Mitosis ordinaria, se dividen los centrómeros y las cromátidas pasan a los Polos opuestos.

En sí la Meiosis consta de :

	Laptoteno
	Cigoteno
Profase I	Paquiteno
	Diploteno
	Diacinesis

Metafase I, Anafase I, Telofase I y de Profase, Metafase, Anafase y Telofase II.

PROFASE I :

LAPTOTENO.- Aparecen los cromosomas en forma de delgados filamentos. Se observan como elementos únicos individualizados aún cuando el DNA se ha duplicado antes de esta etapa. La membrana nuclear desaparece. Los centriolos, ya uno frente al otro comienzan a proyectar las fibras del huso.

CIGOTENO.- Se caracteriza por apareamiento de

de cromosomas homólogos, es decir, se asocian formando cromosomas bivalentes. Este apareamiento no ocurre en la Mitosis.

PAQUITENO.- Los cromosomas homólogos, se fusionan íntimamente, se ponen en contacto estrecho todos los segmentos y cada cromosoma aparece formado por 2 cromátides, por lo que cada bivalente se encuentra constituido por 4 filamentos.

Durante esta etapa se efectúa el entrecruzamiento de los genes, aproximadamente 50. Este entrecruzamiento se conoce como "crossing-over".

DIPLOTENO.- Los cromosomas se separan, pero permanecen unidos en sitios marcados en el intercambio de genes, llamándose en estos sitios "QUIASMAS".

DIACINESIS.- Esta es la etapa final de la Profase I y se caracteriza por enrollamiento compacto de los cromosomas.

METAFASE I :

Los cromosomas se disponen en el plano ecuatorial y los centriolos emiten sus fibras, las cuales se adhieren al centrómero de los cromosomas que se encuentran unidos por quiasmas.

ANAFASE I :

Los cromosomas en esta fase, se rompen por sus quiasmas no por sus centrómeros. (Este evento es el que diferencia la mitosis de la meiosis).

TELOFASE I :

Esta es la etapa breve de la división Meiótica.

No hay reproducción de cromosomas, estos son jalados hacia los polos de la célula por las fibras del huso. En este momento un miembro de un par de cromosomas homólogos es llevado a un polo de la célula y el otro al lado opuesto.

Los 46 cromosomas se reparten en 2 células hijas con 23 cromosomas.

mas cada una.

En el caso del óvulo, esta primera división meiótica ocurre durante mucho tiempo, aproximadamente 40 años, pero en sí la meiosis no avanza sino hasta el momento en que el ciclo menstrual se inicia (post - puberal).

MEIOSIS II

PROFASE II :

Desaparición de la membrana nuclear, hay emigración centriolar y condensación cromosómicas, los cuales vuelven a mostrarse como largos filamentos que ya no se encuentran por pares, sino simples aunque duplicados.

MEFAPASE II :

Las células, óvulos y espermatozoides, los cuales se encuentran con 23 cromosomas cada uno, unen estos en el plano equatorial.

ANAFASE II :

Aquí existe ya el rompimiento por los centrómeros en forma longitudinal.

TELOFASE II :

Evento análogo a la mitosis.

La Meiosis II sólo se lleva a cabo cuando el óvulo es fecundado.

Hay dos hechos importantes que se llevan a cabo en el curso de la Meiosis :

1.- La separación de los pares de cromosomas en la primera división. Es absolutamente al azar.

A cada polo van cromosomas maternos y paternos.

2.- Intercambio en la división de segmentos de cromosomas maternos y paternos.

Estos acentúan la mezcla de patrimonios hereditarios.

De estos dos eventos depende la variabilidad del individuo.

En la Diacinesis en la mujer, se presenta la maduración ovular post - puberal.

En el hombre, la meiosis se efectúa en la pubertad.

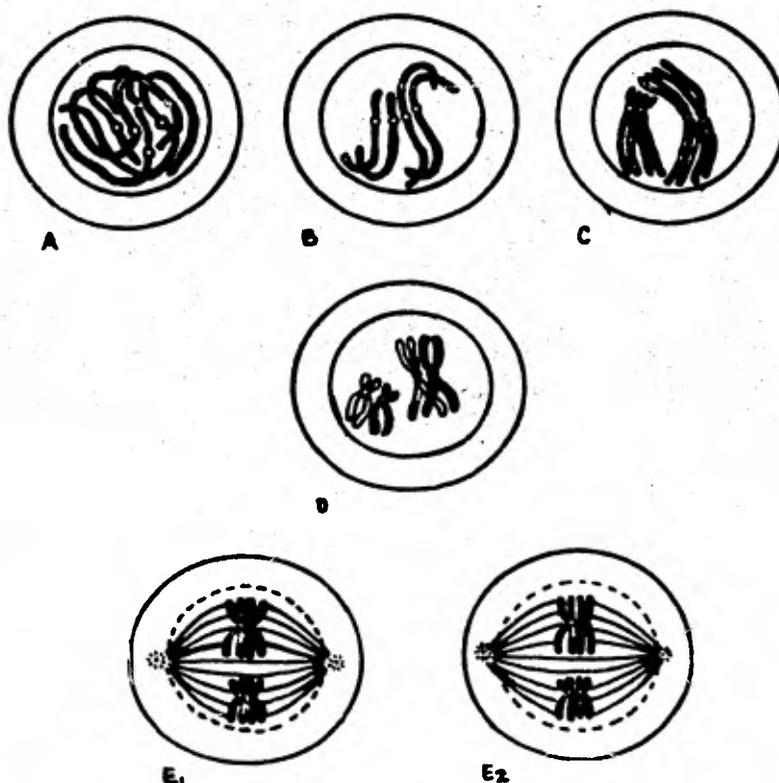
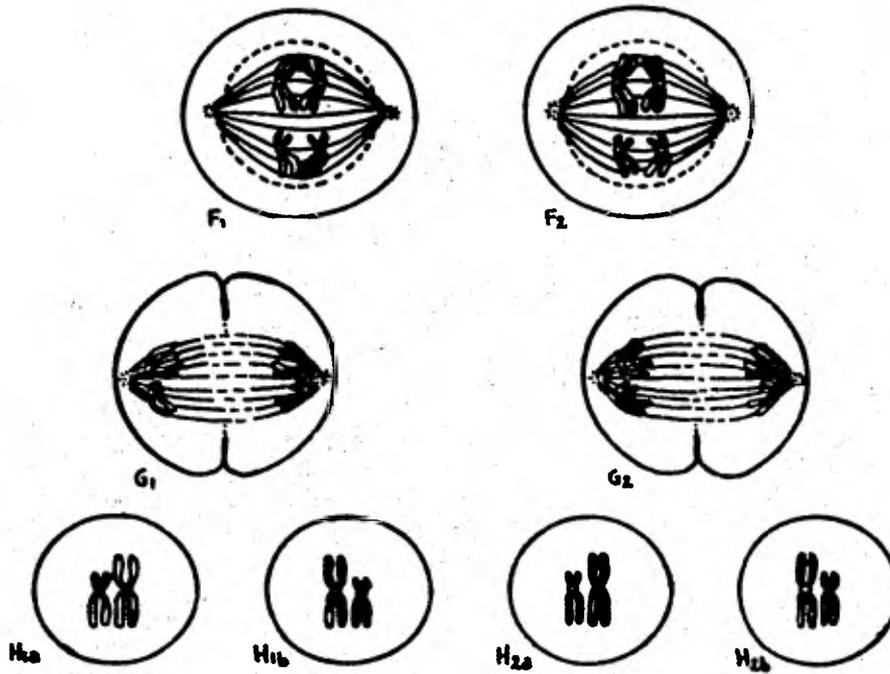


fig. 4

Primera división meiótica. Sólo se representan dos de los 23 pares. Los cromosomas de un progenitor en blanco y los del otro en negro.

A, leptotene; B, cigotene; C, paquitene; D, diplotene; E₁ y E₂, metafase; F₁ y F₂, anafase precoz; G₁ y G₂, anafase tardía; H_{1a} y H_{1b}, H_{2a} y H_{2b}, telofase. Una combinación posible entre los dos pares cromosómicos aparece en E₁, F₁, G₁, -



H_{1a} y H_{1b}: la combinación alternante aparece en E₂, F₂, G₂,

H_{2a} y H_{2b}.

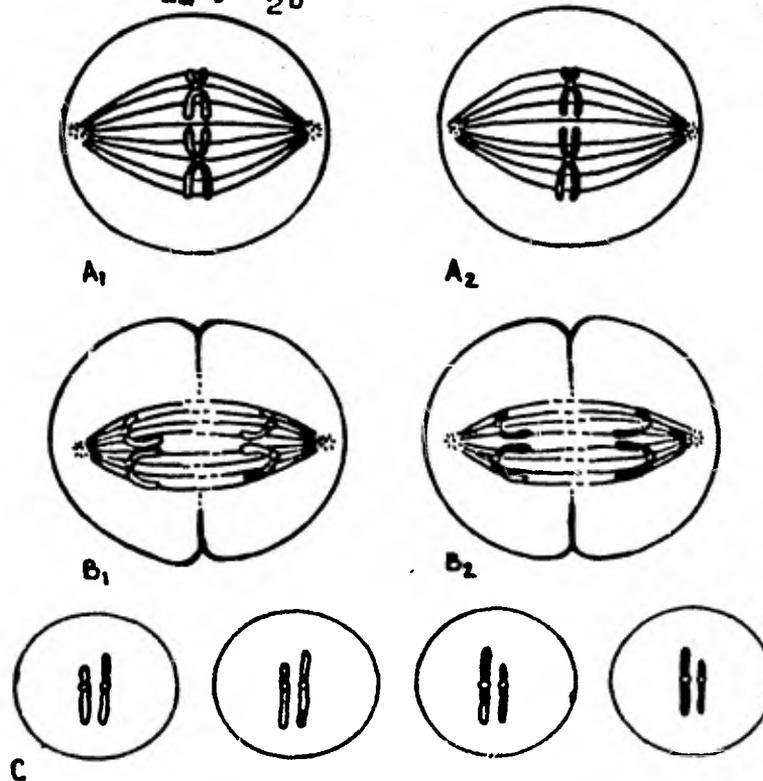


fig. 5

Segunda división meiótica. A, metafase; B anafase;
C telofase; A₁ y A₂ representan H_{1a} y H_{1b} de la fig. 4

CAPITULO II

ARBOLES GENEALOGICOS Y RASGOS HEREDITARIOS

El árbol genealógico nos permite deducir el patrón de herencia que sigue una enfermedad.

Conviene realizar un interrogatorio al sujeto, primeramente sobre el número de hermanos que tiene y una vez obtenida esta cifra, preguntar el número que él mismo ocupa. Ordinariamente se anotan por orden decreciente. Consecuentemente preguntar por los padres y abuelos, si el rasgo hereditario es manifiesto en algunos de los padres, deberá indagarse también entre tíos, etc.

La consanguinidad es importante, ya que en el medio en que vivimos los pacientes la ignoran, por lo que el árbol genealógico se "detiene". Aunque si es de utilidad el que conozca la salud o enfermedad de los tíos abuelos.

TEMA I : VARIACION EN LA EXPRESION DE LOS GENES

Los rasgos, características morfológicas, funcional o patológica, pueden ser transmitidos de una generación a otra.

Los genes se encuentran en los cromosomas en sitios determinados llamados "LOCUS", por lo que al existir cromosomas homólogos, los genes deben existir por pares.

ALELOS : Locus agrupados por pares.

HETEROCIGOTO : Genotipo con diferentes alelos.

HOMOCIGOTO : Cuando los alelos son iguales.

GEN DOMINANTE : Cuando los genes se expresan en el fenotipo y no permite que el alelo se exprese.

El GEN es RECESIVO si para expresarse, requiere la presencia -

del gen en doble dosis.

Un gene patológico anormal está sujeto a diversos factores de índole ambiental, que influyen a manera que dicho gene tenga diferentes grados de manifestación.

Esta diferencia de grados se le denomina **EXPRESIVIDAD** y entre más visible sea el efecto de dicho gene, se dice que tiene mayor **expresividad**.

PENETRANCIA : Este término es otra de las formas de manifestación de los genes, y es un concepto de "todo ó nada" de "sí o no".

En conclusión, la variación en la expresión de los genes juega un papel sumamente importante en el medio ambiente y sus variaciones.

Condicionando que un mismo gene sea manifestado diferentemente en dos personas de una misma familia.

TEMA II : TIPOS DE HERENCIA

Todos los caracteres son resultados de la acción combinada de factores genéticos y ambientales, pero que hay que distinguir entre:

- Defectos en la información genética
- Factores aleatorios ambientales que es el principal responsable y
- La combinación entre constitución genética y ambiental.

TRASTORNOS GENETICOS , entre los que hay 3 principales :

- 1.- Defectos de genes únicos
- 2.- Trastornos cromosómicos
- 3.- Rasgo multifactorial

1) HERENCIA AUTOSOMICA o MENDELIANA

En este tipo de herencia los genes se encuentran en un cromosoma autosómico. Existen dos tipos :

a) HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE

Es el único caso de herencia que se transmite de padres a hijos en línea directa. Los individuos con este tipo de herencia son heterocigotos para el gene en cuestión. El criterio para su interpretación, de acuerdo con el análisis de los árboles genealógicos es :

- 1) El caracter aparece en todas las generaciones, aunque existen las llamadas " formas frustradas " donde parece saltar alguna generación.
- 2) Generalmente uno de los progenitores también está afectado a menos que se trate de una mutación fresca (de novo).
- 3) Cada hijo independientemente de su sexo, presenta la alteración, con un 50% de probabilidad.
- 4) Con frecuencias de transmisión vertical y horizontal.
- 5) Por lo general las autosómicas dominantes son más benignas que la autosómica Recesiva, y son estas compatibles con la vida.

Ejemplo : Dentinogénesis Imperfecta

fig. 6

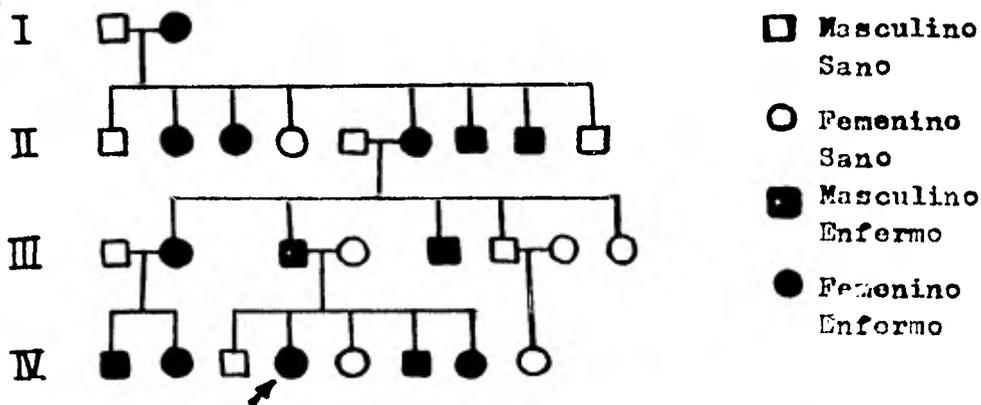
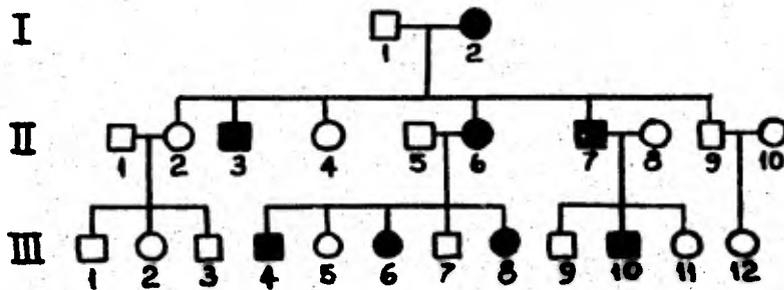


fig. 7



Arbol genético estereotipado de herencia autosómica dominante.

b) HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA

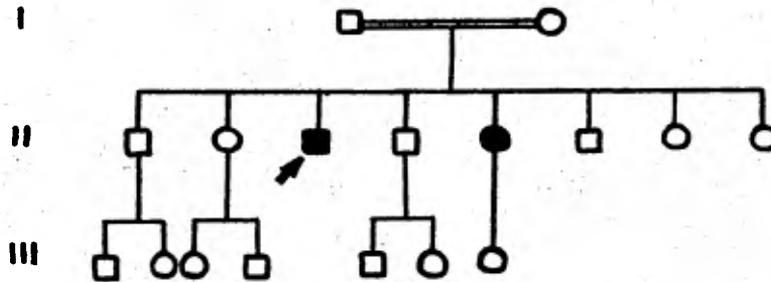
En el carácter transmitido bajo esta forma de herencia el individuo afectado está bajo la forma homocigota, es decir, un carácter transmitido de ambos progenitores en doble dosis por un gene anormal.

Para interpretarlo, los criterios a utilizar son :

- 1.- En general ambos padres son sanos pero consanguíneos
- 2.- En promedio cada hijo tiene 25% de posibilidad de padecer la enfermedad
- 3.- Los rasgos típicos del carácter se manifiestan en transmisión horizontal
- 4.- Generalmente son de serios pronósticos. Afectan gravemente la vida del individuo, muchas veces interrumpida en los primeros años
- 5.- Una persona afectada se reproduce, y el defecto no es transmitido a menos de que el cónyuge sea heterocigoto.

Ejemplo : Enanismo Hipofisiario

fig. 8



2) HERENCIA POLIGENICA o MULTIFACTORIAL

Para su creación, contribuyen diversos genes. Tiene una gran influencia del medio ambiente. La estatura sería una característica, ya que teniendo influencia del medio externo, el hijo de padres altos no alcanzaría la talla de sus padres estando criado en un medio nutricional pobre.

Otras características de este tipo de herencia serían :

Labio hendido (con o sin paladar hendido), paladar hendido, pie zambo, anencefalia, meningomielocite, la luxación de cadera y la estenosis pilórica.

El estudio de malformaciones frecuentes aisladas del humano revela una frecuencia elevada de estos defectos como sucede en gemelos monocigotos y estudios familiares. Esto sugiere que los efectos de muchos genes (poligenia) en combinaciones específicas sea la explicación probable, ya que se observan en gente cuya estructura genética sería la más semejante. Los ejemplos mencionados anteriormente son típicos de este tipo de herencia.

3) HERENCIA LIGADA AL SEXO

Comprende los genes que viajan en los cromosomas X o Y. También puede ser Dominante o Recesiva.

Uno de los problemas a los que se enfrenta la genética actualmente, es la de descubrir los portadores heterocigotos aparentemente normales, de estos trastornos metabólicos.

El LOCUS de un gene puede estar localizado en los cromosomas X o Y por lo cual está

LIGADA AL SEXO

De los múltiples cuadros posibles de transmisión ligada al sexo en el ser humano, sólo uno está plenamente comprobado :

Y es el Gen Recesivo Clásico situado únicamente en el cromosoma X. Unos ejemplos de este tipo de transmisión serían :

- HEMOFILIA : (Específicamente las deficiencias de Globulina Antihemofílica (AHG) y el Componente Tromboplastínico del Plasma (PTC), también llamado Factor Christmas o Antihemofílico B)

Siendo esta transmitida de la madre al varón.

- DALTONISMO : ceguera a los colores verde y rojo.

- DISTROFIA MUSCULAR SEUDOHIPERTROFICA : También llamada Distrofia muscular de Duchenne manifestada en los niños pequeños. Iniciada al momento en que el niño empieza a andar progresando de manera inexorable, de forma tal, que alrededor de los 10 años el niño se ve obligado a usar silla de ruedas.

- Otra anomalía ligada al sexo es la ligada al cromosoma Y , bien comprobada : el carácter de Oreja velluda (Dronamraju 1960)

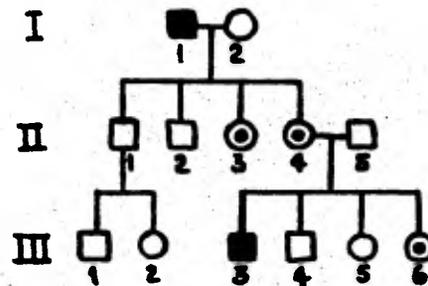
Dado que la tendencia es recesiva, la mujer presentaría la expresión de estas anomalías sólo si fuese homocigota para la enfermedad. Por otra parte ya que los varones pueden recibir el gen recesivo del cromosoma X de la madre y carecen de alelo normal del cromosoma Y, la enfermedad se manifestaría en todos los varones.

Por ello estas enfermedades se transmiten de la mujer al hombre, a menos que la mujer sea homocigota, no presentará clínicamente la enfermedad.

Es posible que ocurra transmisión de enfermedad por el cromosoma Y, pero ello no se ha comprobado netamente.

fig. 9

⊙ Portadora



Arbol genético estereotipado de la herencia recesiva ligada al sexo.

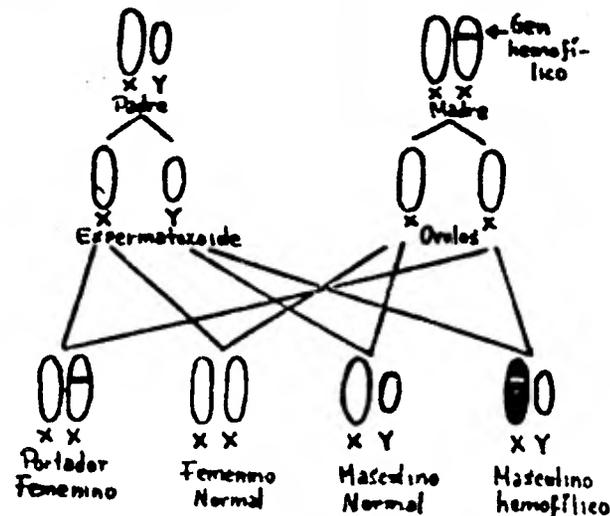


fig. 10

La herencia de la hemofilia de un portador femenino, ilustrando la herencia de "madre a hijo" de una enfermedad recesiva ligada al sexo.

Existen también otros 3 tipos de herencia :

- La Herencia Intermedia
- Codominancia y
- La herencia Determinada,

no por un par de genes sino por varios, como la estatura y la inteligencia, la cual recibe el nombre de

MULTIFACTORIAL ya mencionada anteriormente.

4) CODOMINANCIA Y HERENCIA INTERMEDIA

Cuando 2 alelos de un par de cromosomas se manifiesta por i - gual en un individuo heterocigoto, hablamos de CODOMINANCIA. Un e - jemplo serian los grupos sanguíneos.

Por lo tanto, una persona del grupo sanguíneo AB (posee ambos antígenos, A y B) en sus hematíes, los genes alelos serán codominantes consiguientemente.

Se dice que los genes alelos presentan HERENCIA INTERMEDIA si el heterocigoto es diferente de los homocigotos de los cuales procede.

Ejemplo : Anemia Drepanocítica

El heterocigoto con respecto al alelo normal, no sufrirá la anemia grave, en cambio en el homocigoto sí se presentaría.

TEMA III : CAUSAS PRINCIPALES DE LESION GENETICA

A) EDAD MATERNA :

Desde hace tiempo se sabe que este factor tiene un papel importante como predisponente o causal de la lesión genética. La frecuencia del mongolismo, anomalías congénitas y muchas - disgenesias gonadales en el neonato está en razón directa de la edad materna. Es interesante que no se haya observado relación de ésta -

indole con la edad paterna. La diferencia puede guardar relación - con el hecho de que todos los óvulos existen en la mujer desde el nacimiento, y, en consecuencia se encuentran sometidos a cambios de envejecimiento y otros perjudiciales durante la vida de la mujer. En cambio los espermatozoos son renovados constantemente en el varón, durante toda la vida sexual activa (Eggen).

B) RADIACION :

Se ha comprobado que la radiación ionizante produce lesión en los cromosomas. La radiación en gónadas animales provoca anomalías en los descendientes; sin embargo, debe señalarse que en los sobrevivientes japoneses a la radiación por la explosión atómica no se observaron mayores frecuencias de premadurez, mortalidad infantil o anomalías congénitas en los descendientes. Posiblemente tuvo relación la intensidad de la exposición, ya que los sujetos directamente expuestos no sobrevivieron.

Muchos autores han descrito anomalías cromosómicas en células sanguíneas circulantes posterior a radiaciones extensas para el tratamiento del cáncer o alguna forma de artritis (Tough y col. 1960 ; Moore y col.).

Podemos suponer que las alteraciones ocurrieron en células madres situadas en médula ósea. La mayoría de cambios presentados en forma presentados en forma de supresiones o translocaciones, han sido vistos en la mayor parte de estudios realizados. (en el siguiente tema se explicarán). Las lesiones más graves son observadas en células afectadas de la sangre periférica, tanto como para hacernos pensar que el ataque de gravedad igual de gametos los tornara no viables. No se han descrito anomalías cromosómicas en células de tejidos macizos en pacientes sometidos a radiación. Se sospecha en una relación entre la radiación de la madre con el mongolismo, pero tampoco ha sido comprobado.

C) SUBSTANCIAS QUÍMICAS :

Existen informes de agentes químicos - causantes de mutaciones, como el 5 - bromo - uracilo que se ha comprobado ser causante de alteración cromosómica. Substituye a la timina en el DNA y aumenta la frecuencia de anomalías cromosómicas.

Averbach y Robson, en 1947, comprobaron que la mostaza nitrogenada tenía la facultad de producir roturas cromosómicas, observación corroborada con otros autores.

Algunos anticancerosos de uso clínico, tienen efecto radiomimético, suscitando gran interés el hecho de que puedan desencadenar alteraciones genéticas. Esta hipótesis fué investigada por Moore y colaboradores en un grupo de 17 pacientes sometidos a tratamiento breve o duradero con agentes de la índole de mostaza nitrogenada, el metotrexate y trietiléntio fosforamida.

En circunstancias experimentales no se observaron modificaciones en polimorfonucleares circulantes de los sujetos.

D) VIRUS :

Se ha comprobado que el DNA virósico puede incorporarse al de la célula bacteriana (lisogenia), lo que modifica permanentemente la estructura genética del huésped. El fenotipo de éste, puede o no modificarse.

Recientemente, Nichols y colaboradores describieron rotura cromosómica debido al virus del sarampión, in vivo e in vitro.

Sin embargo, en el ser humano no han sido observados virus que originen trastornos genéticos que son transmisibles .

CAPITULO III

MECANISMOS QUE ORIGINAN ANOMALIAS CROMOSOMICAS DEMOSTRABLES

Las lesiones genéticas son capaces de producir alteraciones lo suficientemente sutiles como para ser descubiertas por exámen directo en los cromosomas. Estos cambios se deducen principalmente por cambios fenotípicos; sin embargo, algunas de estas anomalías de índole de alteración en número cromosómico, se advierten fácilmente.

Se ha considerado la mecánica trastornada de la mitosis y meiosis como causante de anomalías cromosómicas demostrables. Se han realizado estudios en animales inferiores, sin embargo solo en el ser humano se han deducido. Aunque no hay motivos para suponer que este mecanismo no sea aplicable en todo el reino animal.

Los mecanismos anormales producen alteraciones en la estructura o número cromosómicos. Más adelante veremos la falta de disyunción y la pérdida sencilla de un cromosoma, los cuales son dos mecanismos por los que ocurre número anormal de cromosomas (aneuploidía).

Existen otras aberraciones que modifican la estructura cromosómica sin alterar el número.

Los cromosomas acrocéntricos parecen ser atacados más a menudo que los demás; esto puede depender de la tendencia que muestran a adherirse entre sí y guardar íntima relación con el nucléolo durante la división celular, por lo que se deforman, alargan y consecuentemente, son susceptibles a lesión durante la división celular.

Conviene hacer distinción entre alteraciones cromosómicas de carácter hereditario y familiar, y las evolucionadas in útero. Si bien llegan a presentarse al nacimiento, no serán de tipo familiar. Como ejemplo del primer grupo, mencionaremos la hemofilia y la ceguera al color o daltonismo, transmitida por los gametos de una generación a otra.

Entre las aberraciones cromosómicas no familiares se encuentra el mongolismo con trisomía autosómica 21, nacido de progenitores normales con cariotipo normal. La lesión genética posterior a la formación del cigoto puede ser adquirida por el feto en desarrollo cuando la madre es expuesta a radiación, este es otro caso de aberración cromosómica adquirida.

Según esto, el adulto expuesto a radiación puede experimentar daño genético de gametos que originan enfermedades en los descendientes, como ejemplo podemos mencionar la leucemia.

En los dos casos anteriormente citados, la lesión cromosómica es hereditaria y no transmitida a generaciones posteriores.

Dentro de la citogenética, que es la ciencia que se encarga del estudio de los cromosomas, se encuentran clasificadas aberraciones cromosómicas como la monosomía 5 y las trisomías 13, 18 y 21, las cuales son mencionadas en los siguientes capítulos.

Las investigaciones llevadas a cabo en animales, especialmente en la mosca de fruta y en vegetales, han ayudado a conocer ciertas aberraciones estructurales humanas.

La ruptura de cromosomas es verificada con baja frecuencia, sin embargo puede ser inducida por gran variedad de agentes clastrógenos mencionados anteriormente, como lo son : Radiación ionizante, enfermedades virales y productos químicos.

Esta ruptura puede ser estable y capaz de no sufrir modificaciones de división celular.

Entre las aberraciones existentes, aparte de la falta de disyunción y la pérdida sencilla de cromosoma, encontramos otras, de las cuales las más estables son : la Deleción, Duplicación, Inversión, Translocación e Inserción.

Mencionando como aberraciones de tipo inestable, las cuales no superan la división celular normal, las dicéntricas, acéntricas

y anillos.

TEMA I : ABERRACIONES EN LA ESTRUCTURA CROMOSOMICA

- a) Falta de disyunción
- b) Pérdida sencilla de un cromosoma
- c) Deleción ó Supresión
- d) Duplicación
- e) Inversión
- f) Inserción
- g) Isocromosomas
- h) Translocación
- i) Mixoploidias (Mosaico de cromosoma)

A) FALTA DE DISYUNCION

Es cuando un par de cromátides no se se paran durante la división mitótica, o un par de cromosomas durante la división reductiva meiótica en la Anáfase. Por ejemplo : durante la mitosis el par de cromátides, cada uno de los cuales funciona como cromosoma separado, emigra al mismo polo.

Las células hijas, por tanto, serán aneuploides porque una de ellas lleva un cromosoma adicional, y en la otra falta un cromosoma.

La célula con cromosoma adicional tendrá trisomía para uno de los autosomas o cromosoma sexual adicional, por lo tanto la célula que carece del cromosoma tendrá monosomía autosómica ó deficiencia del cromosoma sexual.

El par original de células hijas en el cigoto, tendrá número desigual de cromosomas, o sea, 45 y 47, lo cual produce una anomalía cromosómica llamada MOSAICISMO.

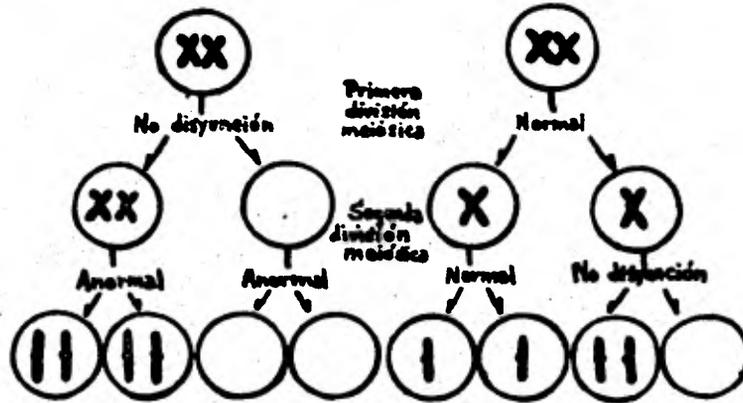


fig. 11 No disyunción durante la primera y segunda división meióticas.

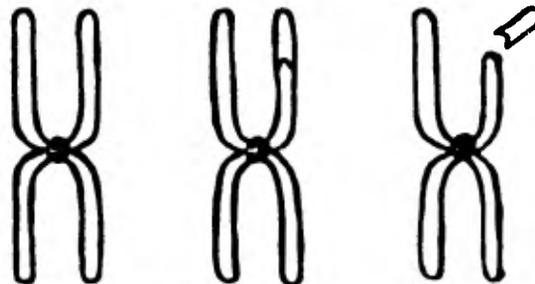
B) PERDIDA SENCILLA DE UN CROMOSOMA

Durante la metafase, en ciertas ocasiones, un cromosoma no se orienta adecuadamente, y, en consecuencia, el centrómero no se fija al huso. Este cromosoma quizá no emigre al centriolo, por lo que no se presenta en una de las células hijas. Esto significa que una célula hija posee número anormal de cromosomas y la segunda deficiencia de un cromosoma, a diferencia de falta de disyunción, en la cual el número de cromosomas es anormal en las dos células hijas. La pérdida de un cromosoma también puede ser a consecuencia de retardo en la Anafase.

C) DELECIÓN & SUPRESION

Es la simple pérdida de material cromosómico. La fractura de un cromátide o un cromosoma durante la mitosis o la meiosis puede llegar a originar un fragmento que no vuelve a unirse.

fig. 12

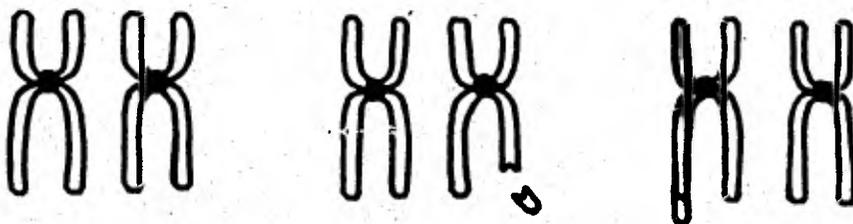


D) DUPLICACION

Existe un fragmento adicional cromosómico.

Hay un entrecruzamiento desigual, o sea, defecto en los quiasmas.

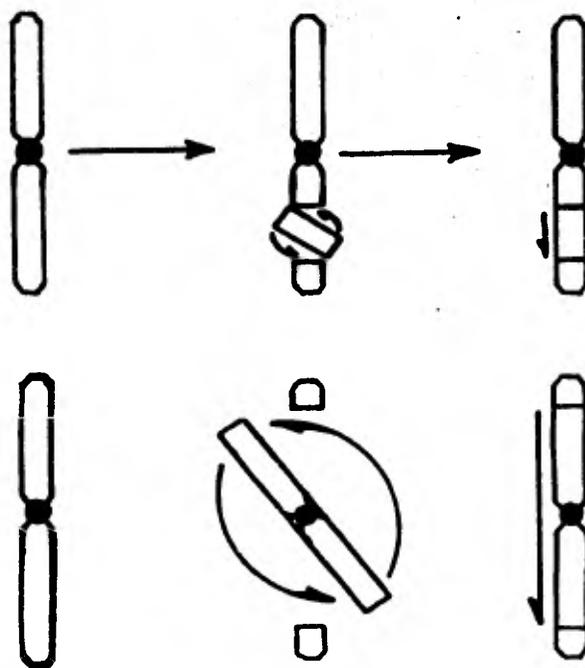
fig. 13



E) INVERSION

Es la fragmentación cromosómica por 2 rupturas, seguidas de reconstrucción con inversión del fragmento cromosómico separado.

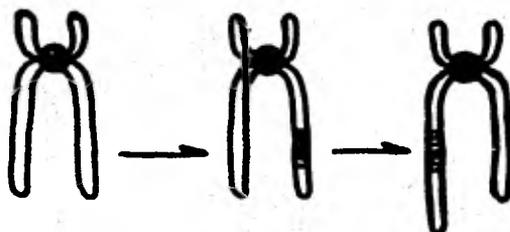
fig. 14



F) INSERCION

En la translocación, en la cual, la parte rota se inserta en un cromosoma NO homólogo.

fig. 15

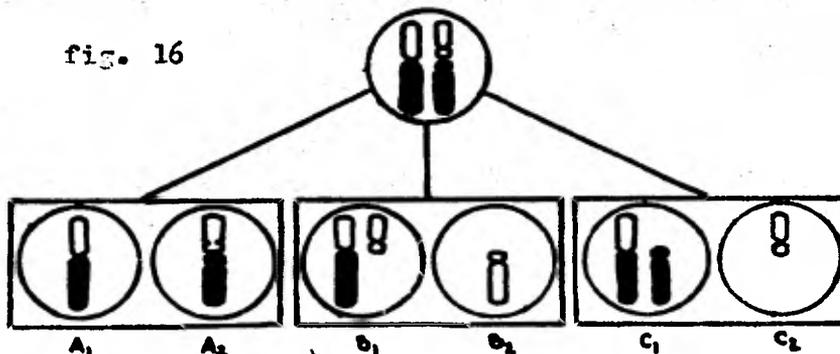


G) TRANSLOCACION

Este tipo de aberración es la transferencia de una parte de cromosoma homólogo con otro igual. Puede ser recíproca, aunque no siempre se dé el caso. Suele afectar en el hombre 2 cromosomas acrocéntricos, ejemplo: 21 - 22 o 14 - 21.

Requiere de la ruptura de ambos cromosomas con reparación, según sea la distribución anormal.

fig. 16



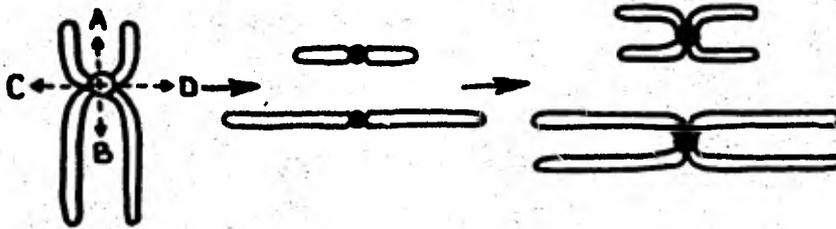
Gametogénesis de un portador de translocación robertsoniana.

H) ISOCROMOSOMIAS

Durante la mitosis, el centrómero de un cromosoma se divide en dirección perpendicular a su eje longitudinal, en lugar de dividirse paralelamente.

Si este error de división ocurre en el centrómero submediano, este cromosoma dará origen a 2 con centrómero metacéntrico, siendo uno largo y otro corto.

fig. 17



I) MIXOPLODIAS

No hay disyunción durante la gametogénesis y el gameto con número heteroploide de cromosoma, es fertilizado y se desarrolla; por tanto, todas las células del embrión tendrán el mismo número de cromosomas.

Si la falta de disyunción se verifica durante la división inicial de separación del cigoto, el niño poseerá 2 ó más linajes de células con número cromosómico distinto.

En la página 33 encontramos la formación de mosaicos con 2 y 3 células madres respectivamente. (fig. 18)

Las proporciones pueden ser distintas de las que existieron durante el período de diferenciación y el desarrollo será en el primer trimestre de vida prenatal.

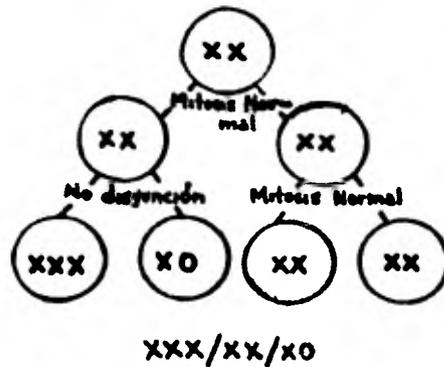
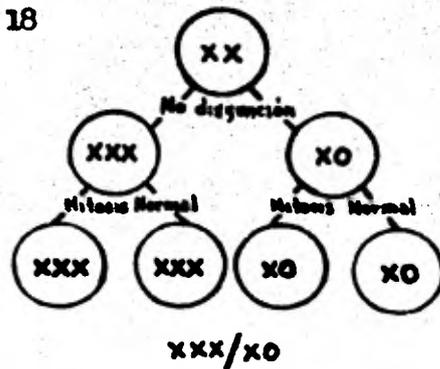
Entre las causas principales de aberraciones está la Edad Mater como ya habíamos mencionado , ya que el mongolismo ó Síndrome de Down está en relación con este factor. La correlación entre este y el fenómeno de no disyunción aún se desconoce, y, en cambio la edad del padre no ejerce efecto alguno sobre la no disyunción.

Es probable la existencia en seres humanos de genes predisponentes a la no disyunción, ya que se han hallado en otros genes que alteran la división meiótica.

Se han dado casos de pacientes trisómicos para 2 diferentes cromosomas a la vez y árboles genéticos con grupos aneuploides, del mismo o de diferente tipo.

Hay un cierto papel que parecen desempeñar las enfermedades por autoinmunización en la patogenia de la no disyunción, dada la correlación observada en ciertas familias.

fig. 18



CAPITULO IV

MONOSOMIA 5 6

SINDROME DE CRI-DU-CHAT



a) DEFINICION :

El síndrome monosómico 5 ó monosomía parcial, es una forma de delección donde existe supresión de un fragmento del brazo corto del cromosoma 5 (5p-).

Origina una gama característica de anomalías que se denominan Síndrome del maullido (Cri-du-chat) por la supuesta semejanza del llanto del niño con el maullido de un gato.

La delección del brazo corto de otro cromosoma B, el N° 4 (4p-) es más rara que la 5p-, produciendo un fenotipo distinto y mucho - más gravemente anormal.

b) ETIOLOGIA :

Desconocida, pero se asocia con factores como son las radiaciones y la edad materna, es decir, un óvulo viejo fecundado.

El síndrome del maullido, puede presentarse en el hijo de un portador de translocación que haya formado un gameto desequilibrado con una deficiencia. En la misma familia cabe encontrar pacientes con una duplicación correspondiente.

o) CUADRO CLINICO :

CABEZA :

Hay presencia de microcefalia, la cabeza es de aspecto menor a la normal y por lo tanto desproporcionada en relación con el cuerpo. Su capacidad está por debajo de los 1300 c.c. Por extensión se aplica también al cráneo.

También se presenta un profundo retraso mental y aspecto facial característico.

OJOS :

Están de manifiesto el Hipertelorismo con epicanto y coloboma del iris.

OREJAS :

Presencia de pabellones auriculares normales pero con implantación baja.

MANOS :

Patrón dermatoglífico peculiar, generalmente anormal.

SISTEMA CARDIOVASCULAR :

Presentan cardiopatías congénitas.

Estos pacientes presentan deficiencia en el desarrollo somático.

Existe llanto que recuerda al maullido del gato, característica en el primer mes de vida, debida a hipoplasia de la glotis.

El peso de estos pacientes es bajo al nacer. Presentan coloboma facial que en ocasiones llega a afectar el iris.

En el caso de delección del cromosoma 4p- el cuadro clínico presente es :

- aspecto facial anómalo
- coloboma del iris
- bajo peso al nacer
- fallo del crecimiento

y muchos otros defectos. Los niños con este síndrome no presentan el llanto en maullido del síndrome así denominado.

d) MANIFESTACIONES ORALES :**LENGUA :**

Hay protrusión de lengua, la cual se presenta de aspecto escrotal y fisurada.

MAXILARES Y LABIO :

Puede haber paladar y/o labio hendidos.

Micrognatia en MANDIBULA, presentándose esta de tamaño menor a lo normal.

e) DIAGNOSTICO :

Se realiza por medio del cariotipo.

El llanto clásico de estos niños es signo útil para el diagnóstico.

f) TRATAMIENTO :

Sintomático. Con respecto al aparato cardiovascular, se puede realizar un tratamiento quirúrgico.

g) PRONOSTICO :

Desfavorable.

CAPITULO V

TRISOMIA 13 - 15 ó
SINDROME DE PATAU



a) DEFINICION :

Es una variante de trisomía autosómica, en la cual existe la presencia de 47 cromosomas y un supernumerario - en los pares 13, 14, 15 del grupo D₁. Se calcula que la frecuencia es de 1 x 7,600. La trisomía para un cromosoma D es más rara que la trisomía 18, quizás porque las anomalías asociadas con la trisomía de este cromosoma son aún más graves.

b) ETIOLOGIA :

Su causa principal o directa aún se desconoce.

c) CUADRO CLINICO :

Las malformaciones más visibles son en cara, manos y pies, asociados con graves trastornos del Sistema Nervioso Central y otros órganos internos.

CABEZA :

Existe un retardo mental severo debido a malformaciones cerebrales, ya que tienen defectos embriológicos manifiestos del cerebro.

El perímetro cefálico suele ser reducido y la forma de la cabeza anormal. En algunos casos hay defectos del cuero cabelludo con hemangiomas.

OJOS :

Existen deficiencias oculares. En una 3ª parte hay microftalmia. Otras características son la anoftalmia y el coloboma del iris (escotadura ó hendidura congénita).

OREJAS :

Las orejas se observan con implantación baja, usualmente malformadas, que a menudo orientan el diagnóstico.

En ocasiones hay sordera.

MANOS :

Se ha descrito polidactilia en el 68% de los casos y características anomalías dérmicas.

Los dermatoglifos son característicos, con elevada frecuencia de asas radiales y de arcos en las yemas de los dedos. En

particular la presencia de asas radiales de los pulgares. El -
triradio axial se encuentra desplazado distalmente (t'' o t''')
y el ángulo ATD es muy obtuso.

PIES :

En los pies se observa una malformación característi-
ca llamada " pie en piolet " o de silla mecedora. También sue-
len presentar polidactilia.

GENITALES :

En una tercera parte de los casos estudiados -
post - mortem, se encontró útero bicorne en afectados del sexo
femenino.

En los varones suele haber criptorquidea en la cual los -
testículos no descienden a las bolsas escrotales. El escroto
se presenta de aspecto anormal.

En las anomalías presentes en aparatos y sistemas encontra-
mos las siguientes :

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) :

Estos enfermos presentan defectos del Sistema Nervio-
so Central, que aún cuando pueden ser de intensidad variable ,
son siempre graves y se asocian con el retraso mental.

Las anomalías del SNC están caracterizadas por aplasia del
trigono y bulbos olfatorios, con arrinencefalia típica.

APARATO CARDIOVASCULAR :

Existen anomalías congénitas del -
corazón. Las cardiopatías congénitas se encuentran alrededor -
de un 77% a un 80% presentes en estos casos.

Con alguna frecuencia se encuentran otras dos característi-
cas de gran interés :

- La presencia al nacimiento de hemoglobinas embrionarias y
- Proyecciones del núcleo de los polimorfonucleares.

Casi todos los pacientes presentan cianosis.

Entre los datos generales, se encuentran el bajo peso al nacer y anomalías esqueléticas presentes.

d) MANIFESTACIONES ORALES :

Las anomalías externas más evidentes incluyen labio leporino y paladar hendido.

En las 3/4 partes de los casos existen estas anomalías donde pueden presentarse las dos o una sola, siendo en ocasiones bilateral, y la lengua fisurada.

e) DIAGNOSTICO :

El diagnóstico se lleva a cabo por medio de cariotipo de disyunción, y diferencial.

Los análisis cromosómicos se hacen sembrando células de una biopsia en medio de cultivos, inhibiendo químicamente sus mitosis en una fase específicamente (metafase), y separando y contando los cromosomas. Las muestras se obtienen de la sangre periférica más frecuentemente, de médula ósea, piel y testículos.

Se debe encontrar un número estadísticamente significativo de células. El resultado de estos análisis se conoce más comúnmente por el nombre de Cariotipo , el cual es un dibujo o fotografía de un arreglo sistematizado de los cromosomas de una misma célula.

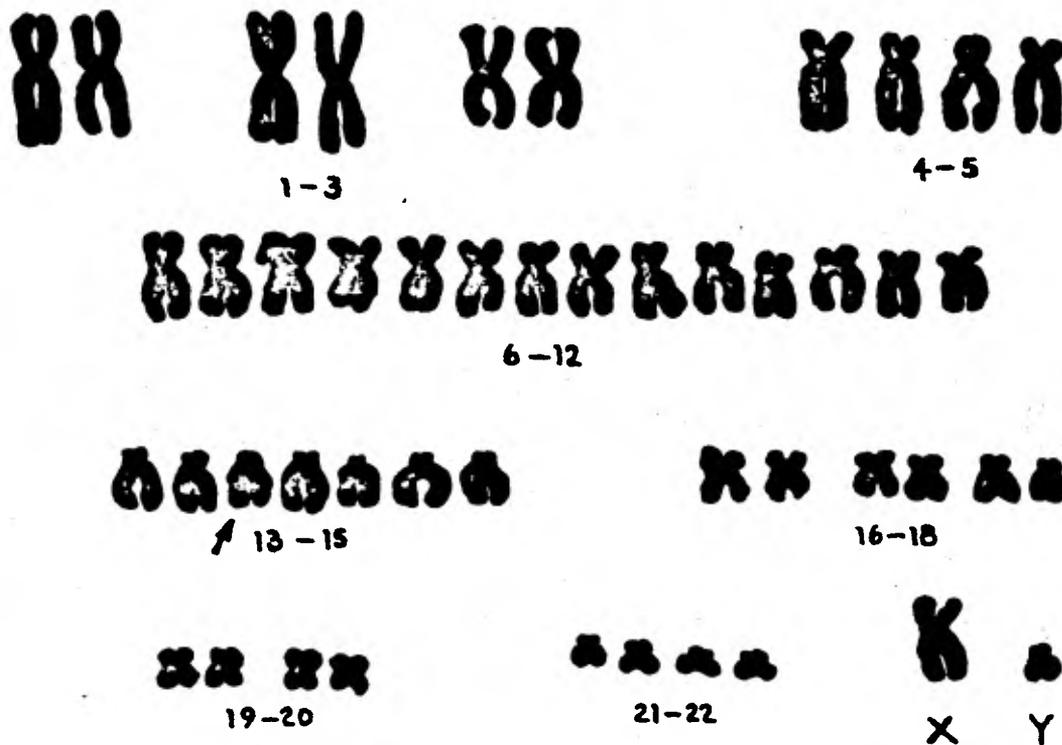


fig. 19 Trisomía D, con trisomía del grupo 13 a 15.

f) TRATAMIENTO :

El tratamiento para estos pacientes con trisomía 13 es Sintomático, o sea, depende de los signos y síntomas presentes.

Aunque el tratamiento resulta innecesario debido a la corta vida de estos pacientes.

g) PRONOSTICO :

El pronóstico es desfavorable, tomando en cuenta el estado de estos enfermos y el promedio de vida de estos.

Aproximadamente la mitad de estos niños mueren al primer mes, las 3/4 partes mueren entre los 3 y 6 meses, y solo uno de cada 5 sobrevive hasta el fin del primer año.

Ambos sexos están afectados en la misma proporción, el peso promedio al nacimiento es de 2,600 grs. en los embarazos a término y el promedio de la edad materna al nacimiento de los hijos afectados (74 casos promedio) fué de 31.6 años y la edad paterna de 31.9 años.

En la mayor parte de los casos las malformaciones externas son suficientemente notables para despertar sospecha acerca de las anomalías concomitantes.

Book y Santasson informaron de un caso notable de trisomía que afectaba todos los cromosomas, y produjo un número modal de 69. El paciente tenía retardo mental, malformaciones del mentón y otros defectos.

Otras malformaciones se han asociado con número modal normal de 46 cromosomas, pero acompañado de translocaciones ó satélites mayores. Incluyen el Síndrome de Marfan y polidispondilismo. Se ha informado de Síndrome de Sturge - Weber en un niño que tenía trisomía del autosoma 22 con número modal de 47, pero el estudio de muchos casos adicionales no descubrió defecto semejante.

Con las técnicas actuales no se han podido identificar aberraciones citogenéticas en la mayor parte de los sujetos que presentan malformaciones congénitas menores, incluso graves. Son relativamente pocas las malformaciones en que se ha advertido relación con aberraciones cromosómicas. (Ford).

No se ha dilucidado cuadro citogenético de repetición, aunque quizá el cambio más frecuente ha sido la trisomía autosómica. En una de estas, la trisomía afecta a los pares cromosómicos 16 a 18 del grupo E como veremos a continuación.

CAPITULO VI

TRISOMIA 18 6
SINDROME DE EDWARDS



a) DEFINICION :

La trisomía cromosómica 18 resulta ser una característica de desorden genético, en el que, como en todas las aberraciones trisómicas suele haber una alteración autosómica con un cromosoma de más, o sea un supernumerario, observándose un cariotipo de 47. En este caso el cromosoma adicional se encuentra en el par cromosómico 18 del grupo E.

b) ETIOLOGIA :

Su etiología no está aún bien dilucidada, aunque uno de los factores que se cree sea la causa es la edad materna. Se ha encontrado que éste síndrome aparece esporádicamente, 3:1,000 Ferguson - Smith 1962), pero su frecuencia aumenta con la edad materna. (tabla 1).

Tabla 1 : EDAD DE LOS PADRES AL NACIMIENTO DEL NIÑO

	Menos de 21 años	21 - 25	26 - 30	31 - 35
Madre	1	9	4	5
Padre	0	8	6	4
	36 - 40	41 - 50	más de 50	edad no confirmada
Madre	<u>12</u>	9	0	1
Padre	7	<u>12</u>	1	3

c) CUADRO CLINICO :

GENERALIDADES

Comunes en más del 50% de pacientes

Menos comunes del 10% al 50%

Sexo femenino 78%

Semanas de gestación 40=36%

Edad al morir: 6 meses - 89%

Edad de la madre: 36 años - 70%

Crecimiento Fetal: Peso al nacer 2.2 - 2.6 kg.

Post - natal difícil de aumentar

PLACENTA :

Pequeña*

Organo desarrollado durante el embarazo, mide 15 cms. de diámetro y 3 cms. de espesor en su desarrollo máximo. Básicamente de origen fetal.

Su función es evitar el contacto o mezcla de la sangre fetal y la materna. Difunde el alimento y oxígeno disueltos en la sangre materna, a través de la barrera placentaria hacia el torrente vascular fetal, gracias a lo cual el crecimiento y vida del producto se aseguran.

CORDON UMBILICAL :

Une al feto con la placenta durante el embarazo, por medio del cual la sangre fluye en ambos sentidos mediante vasos sanguíneos, del feto a la placenta. Arteria umbilical simple.

Al nacimiento del niño, el endometrio del útero se descama, cuando esta porción está destinada a desprenderse, menos la capa profunda llamada DECIDUA.

Otra anomalía presente es la PLACENTA CIRCUNVOLUTA. Una parte desidua separa el borde placentario de la placa coriónica, observándose un anillo grueso, color blanquesino y aspecto opaco. Alrededor de la periferia placentaria lo cual limita el trayecto de los vasos fetales poniendo en peligro el desarrollo y nutrición fetal.

Histológicamente se observa que la placenta presenta un promedio anormal de fibrosis irregular, el tamaño de la misma es la mitad de lo normal que mencionamos anteriormente.

Obstétricamente el cordón umbilical es de suma importancia, ya que las lesiones o modificaciones presentes ponen en peligro la circulación placentaria, trayendo como consecuencia la defectuosa irrigación sanguínea del feto.

FLUIDO AMNIOTICO :

Polihidramnios* (exceso de líquido amniótico).

* Datos encontrados en el 80% de los casos.

CRANEO :

La substancia osteoide es la resultante del tejido conjuntivo y depende de este toda la vida. El tejido osteoide es el fundamental del hueso sin calcificar; al fijar el osteoide las sales cálcicas adquieren dureza y de esta manera se calcifica la substancia ósea fundamental. Entre los tejidos que se forman directamente a partir de tejido conjuntivo están los huesos del cráneo.

Cuando una sutura cierra precozmente, el contenido craneal no podrá extenderse al crecer perpendicularmente a la sutura, provocando un crecimiento más intenso a las suturas que han permanecido abiertas.

Las anomalías que se desarrollan con respecto a la forma craneal, destacan :

DOLICOCEFALIA : Cierre precoz de la sutura sagital provocando un alargamiento posteroanterior, por lo que el occipucio es prominente, esto que, en muchas ocasiones ayuda clínicamente al diagnóstico.

LEPTOCEFALIA : Cierre precoz de suturas frontales y esfenoidales.

PAQUICEFALIA : Sinostosis de frontal y parietales. (unión ósea anormal de 2 o más huesos que normalmente se encuentran separados).

- Las fontanelas son anchas y/o suturas metópicas (relativo a frontal).



OREJAS :

Los datos son los mismos que en la trisomía 13.

Pabellones auriculares de baja implantación con malformación de las mismas.

OJOS :

Encontramos Ptosis ó caída palpebral con pliegue interior epicántico. La fisura palpebral es pequeña y hay opacidad corneal.

MANOS :

Uno de los datos característicos auxiliares de diagnóstico es la hiperflexión de los dedos, presentándose el índice sobre el 3º y el meñique sobre el cuarto. Pliegue de simio y pliegue simple en el meñique. Hipoplasia de las uñas, desviación radial y también se presentan la sindactilia y/o polidactilia.



PIES :

Presentan gran dorsiflexión en los dedos y el característico pie en piolet, o "silla mecedora".

Los miembros inferiores presentan también polidactilia y/o sindactilia.



GENITALES :

FEMENINO - Presentan clitoris prominente y labios pequeños.

MASCULINO - Criptorquidea. El testículo queda detenido en cualquier punto de su descenso, encontrándose en ocasiones próximo al riñón, abdomen o canal inguinal, siendo éste el sitio más frecuente, donde el testículo está expuesto a traumas y ataques de orquitis (inflamación), además de propensos a tumor maligno.

El testículo ofrece trastornos en su desarrollo como hipoplasia (atrofia en el curso de la vida ulterior), por lo que la glándula está atrófica y desaparecen las células espermatógenas, pudiendo ser bilateral y existir esterilidad absoluta.

La criptorquidea puede también presentarse por falta de hormona gonadotrófica de la anterohipófisis, la cual es reguladora del proceso. La administración de esta hormona puede ayudar al descenso testicular al escroto. (Eunucidismo).

PIEL : Pérdida de pliegues. Presencia de pelo en frente y espalda.

TORAX : Esternón corto y pecho en quilla.

PELVIS : Pequeña

CADERA : Limitación abduccional de la misma.

ANO : Presenta malformación en forma de embudo.

Las anomalías presentes por aparatos y sistemas son :

SNC :

Presentan hipertonicidad muscular general y retraso mental aparente, o hipotonía.

También alteraciones en formas más severas, obtenidas mediante autopsias, en las que hay presencia de hemisferios cerebrales colapsados y severa hidrocefalia presentes.

SISTEMA CARDIOVASCULAR :

Sabemos que el esbozo cardiaco está constituido por un tubo muscular sencillo que impulsa la sangre por un sistema circulatorio, aurículas y ventrículos.

Existe gran variedad de malformaciones como la falta de corazón, ectopiacordis (anomalías de situación del órgano) con desplazamiento hacia cuello o abdomen.

Estas anomalías se ordenan en 3 incisos :

- a) Anomalías de grandes vasos o sus válvulas
- b) Insuficiencia de la terminación del septum entre aurículas y ventrículos
- c) De tamaño y posición

Estas se encuentran frecuentemente asociadas 2 o más. En el 10% al 15% de los pacientes con enfermedades congénitas cardiacas, existen anomalías en otras partes del organismo, la mayoría producidas entre la 5ª y 8ª semana de vida intrauterina.

También se presentan defectos en las paredes interauriculares e interventriculares como : defecto del septo ventricular, auricular septal, persistencia del forámen oval, arteriosis patente en conductos y estenosis pulmonar.

Al desarrollarse la circulación doble (cuerpo en general y pulmones), resulta necesaria la división de la cavidad cardiaca por un tabique longitudinal o interauricular, de manera tal que

queda dividida en aorta y arteria pulmonar. Cuando el tabique interauricular está ausente, el corazón presenta una aurícula y 2 ventrículos, como se observa en esta trisomía. Esta anomalía es frecuente y puede manifestarse en mayor o menor grado, pero no debe confundirse con persistencia del agujero oval, en este caso no se trata de una comunicación franca entre ambas aurículas (del agujero en el tabique) sino simplemente de una hendidura que persiste entre el limbo anterior y el limbo posterior, los cuales se deslizan uno sobre el otro a manera de cortina, soldándose en estado normal.

Esta hendidura es de amplitud variable, en ocasiones solo permeable a una sonda. Presente en más de un 20% de los individuos adultos.

Otra malformación presente es la de orificios arteriales especialmente estenosis o atresia de arteria pulmonar, o de la aorta en el cono muscular a nivel de válvulas.

Por lo general la estenosis se presenta aislada y asociada con un tabique interventricular intacto, este se produce cuando el septo formado por el tronco arterial común que separa la arteria pulmonar de la aorta no está exactamente en la línea media, sino hacia uno de los lados, de manera tal que la salida de la arteria pulmonar de la aorta queda estrecha o completamente cerrada, lo cual sucede frecuentemente, dando como resultado el desarrollo de un corto circuito de derecha a izquierda y se presente la cianosis.

La estenosis de esta arteria o una de sus ramas es causa de muerte temprana en la trisomía 18.

SISTEMA RENAL :

En el Síndrome de Edwards la estructura renal es en forma de herradura. Ambos se encuentran fusionados por delante de la columna vertebral mediante tejido conjuntivo o parénquima, el cual sirve de puente de unión encontrándose ca-

si siempre en posición baja.

Las pelvis renales suelen ser dobles, triples o cuádruples, si es que existe la correspondiente multiplicación de uréteres.

Si la situación es baja y la fusión extensa en ambos riñones, la pelvis estará hacia adelante y los riñones aplanados. Las arterias se encuentran normales ó múltiples.

Los riñones en forma de herradura no producen trastorno especial, pero puede tener importancia desde el punto de vista qui-rúrgico.

APARATO RESPIRATORIO :

MUSCULO DIAFRAGMATICO - A consecuencia de formación incompleta de este músculo, se desarrollan hernias de víceras abdominales, quedando un sitio débil en la pared diafragmática, a consecuencia. Se puede producir también por falta de fusión de la membrana pleuroperitoneal o de la inadecuada posición diafragmática a las estructuras que normalmente la forman.

La hernia de tipo congénito es la más importante, ya que es un signo presente, producido como consecuencia de la ausencia de un hemidiafragma, generalmente del izquierdo en el cual la mayor parte de las víceras abdominales se encuentran en la cavidad - pleural izquierda, lo que trae como consecuencia un desplazamiento del corazón hacia la derecha y una completa atelectasia (falta de expansión o dilatación del órgano), por compresión del - pulmón izquierdo.

Los síntomas observables debido a la hipoplasia diafragmática son : disnea y cianosis, siendo factores que provocan la muerte temprana del recién nacido, cuando estos logran nacer. Tam - bién presentan aplasia.

APARATO DIGESTIVO :

Entre las malformaciones más frecuentes

está la atresia anal, en la que el recto termina en fondo de saco, pudiendo combinarse con atresia rectal, en cuyo caso falta la parte inferior del recto; esto es una retención de desarrollo, la cual se explica frecuentemente por el comportamiento anormal de tabique cloacal.

Otra de las anomalías presentes es el divertículo de Meckel's debido a la persistencia del cabo proximal del conducto alomesentérico, evaginación intestinal en forma de dedo de guante que asienta frente a la inserción del mesenterio a medio metro aproximadamente en los recién nacidos. Este divertículo por regla general no produce trastorno alguno, sólo cuando está unida la punta del mismo, ya sea por medio de un cordón fibroso o directamente a cualquier otro punto del peritoneo.

En estos casos puede suceder que las asas intestinales queden por debajo del cordón y sean estranguladas.

Las úlceras redondas en los divertículos son de gran importancia debido a la mucosa gástrica secretora en su vértice. Estas úlceras se observan en la infancia y suelen ser peligrosas por la perforación y hemorragia consiguientes.

HERNIA INGUINAL Y/O UMBILICAL :

El contenido de la hernia está constituida ordinariamente por asas intersticiales y porciones del epiplón y mesenterio. En algunos casos encontramos otros órganos abdominales como útero, ovario y vejiga donde se observan también las hernias.

En la HERNIA INGUINAL congénita, el descenso testicular tiene lugar por fosa inguinal extensa o por conducto inguinal.

En estado normal este conducto es obliterado, pero si no se presenta la obliteración queda una evaginación del peritoneo en el conducto inguinal, en cuyo fondo está el testículo rodeado por el propio peritoneo.

En la **HERNIA UMBILICAL** se encuentra una asa de intestino delgado en la porción inicial del cordón umbilical.

También se presentan el tumor pilórico, mal rotación del colon y tejido heterotrópico pancreático.

d) **MANIFESTACIONES ORALES :**

Están presentes la falta de fusión de la apófisis maxilar superior, de la apófisis palatina (primer arco braquial) y la apófisis ascendente, o entre el hueso intermaxilar y tabique nasal provocando fisuras de gran importancia.

QUEILOSQUISIS :

Cuando las fisuras afectan los labios.

QUATOSQUISIS :

Afectan maxilar y paladar blando y duro.

La fisura palatina o boca de lobo, donde quedan abiertos los puntos de fusión, uniéndose solo en el centro ambos huesos intermaxilares. Si afecta labios, estamos ante una queilosquatospalatoguisis.

En estos casos las vías respiratorias no están debidamente separados de las vías digestivas, por lo que estos pacientes sufren trastornos a la deglución, atragantándose fácilmente y sucumbir a consecuencia de una neumonía por deglución.

QUEILOSQUATOSQUISIS :

(fisura maxilo - labial), donde existe la correspondiente hendidura labial y falta de fusión de apófisis del hueso intermaxilar con la palatina, mientras que el paladar está cerrado.

QUEILOSQUISIS :

o fisura labial. Afecta solamente partes blandas siendo más frecuente el lado izquierdo. El grado de fisura llega en ocasiones a fosas nasales.

Encontramos también la hendidura oblicua de la cara, micrognathia y agnathia. Por lo que los pabellones auriculares se aproximan a la línea media, debajo del maxilar superior.

LENGUA :

En el Síndrome de Edwards es poco frecuente su malformación.

Las lesiones pueden ser leves como el caso de la queilosquisis y la queilosguatospalatosquisis como la más severa y difícil de controlar. Esta falta de fusión en cualquiera de sus manifestaciones sucede durante el 2º mes de gestación.



e) DIAGNOSTICO :

Por medio del cariotipo y cuadro clínico pre
sente.

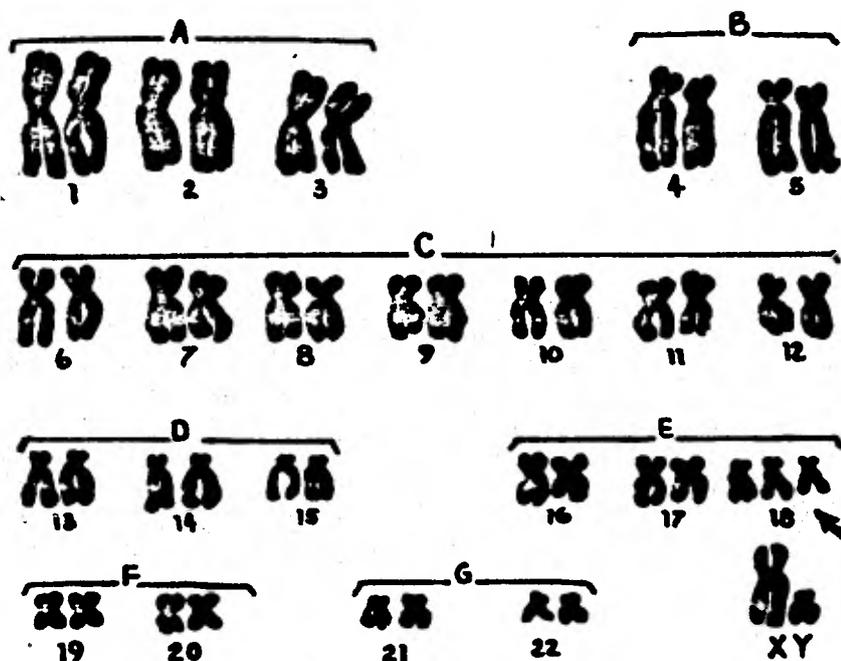


fig. 20 Trisomía E, con trisomía del grupo 16 a 18.

f) TRATAMIENTO :

Sintomático.

g) PRONOSTICO :

Desfavorable.

CAPITULO VII

TRISOMIA 21 6
SINDROME DE DOWN



a) DEFINICION :

Es la anomalía cromosómica más común y mejor conocida; siendo la más frecuente y del índice de supervivencia más alto de todos los trastornos cromosómicos, ya que se observa en 1 de cada 600 nacimientos aproximadamente.

Investigaciones ulteriores han comprobado que la trisomía depende de un pequeño cromosoma acrocéntrico adicional, que por lo regular se identifica como autosoma 21, lo cual produce cariotipo de 47 cromosomas en estos pacientes. Sin embargo, estudios más recientes indican que en algunos casos hay constitución modal normal de 46.

En 1959 Lejeune y col. relacionaron este síndrome con un defecto cromosómico identificado en las células somáticas, y comprobado simultáneamente por Jacob y col. Estos autores informaron haber descubierto trisomía 21 en sujetos que padecían "mongolismo".

Esta antigua denominación hace referencia a cierto sello oriental de la fisonomía causada por pliegues epicánticos, que dan a los ojos un aspecto de oblicuidad característica de esta raza; no constituyendo un nombre apropiado y por eso se le sustituye gradualmente con el nombre de SÍNDROME DE DOWN.

En E.U. de Norteamérica se ha calculado que hay entre 70 000 y 100 000 individuos con este síndrome.

Guarda relación patente con la edad avanzada de la madre, pues alcanza frecuencia de 1 en 40 nacimientos en mujeres de 45 años ó más. Esta relación hace pensar en algún factor que actúe en las mujeres y las predispone a anomalías por falta de disyunción en la gametogénesis.

MANIFESTACIONES CITOGENÉTICAS :

No cabe duda que este síndrome implica trisomía para el cromosoma 21, pero alrededor del 40% de los pacientes poseen ese material dispuesto no como cromosoma aparte, sino como translocación del brazo largo del cromosoma D (14 o a veces 15), o bien G (21 o 22), siendo la presencia adicional - (G 21) la más frecuente en la persona afectada,

(47 XX + 21) mujer y (47 XY + 21) hombre.

Presentando algunos, mosaicismo genéticamente; mezcla de células con diferentes cariotipos. Cierta porcentage posee 46 cromosomas (46 XX) y en la mujer son normales, el resto son trisómicas - (47 XX + 21).

En la fig. - 21 muestra el cariotipo del Síndrome de Down por translocaciones t (Dq Gq).

Siendo que la translocación es un intercambio entre cromosoma no homólogo, es de esperarse que una translocación que afectase al cromosoma 21 y otro del grupo G fuese una translocación 21/22.

No obstante ha habido genealogías comprobadas que es evidente la duplicación del cromosoma 21, aunque también podría tratarse de isocromosomas del brazo largo del cromosoma 21 más que de translocación.

b) ETIOLOGIA :

Dentro de la etiología hay factores como :

Radiaciones y edad de la madre. El promedio de nacimientos anormales con la edad materna (óvulo viejo fecundado).

Sin embargo, no se descarta la idea de error en la división en la embriogénesis temprana del cigoto, o de que el defecto se transmite sin expresión durante varias generaciones de antecesores.

Se ha descrito un cuadro familiar poco frecuente al que corresponden no más de 10 x 100 de casos de trisomía 21. En este caso, algunos progenitores tienen cuenta modal de 47 y, en otros casos, cuenta cromosómica normal de 46 con translocaciones aparentes, que en este caso se llaman Mongolismo de Translocación. En gran parte de estos, los padres han sido fenotípicamente normales. El análisis cromosómico de las familias de los portadores en ocasiones ha demostrado anomalías que datan de 2 generaciones antes.

BASE CROMOSOMICA DEL SINDROME DE DOWN :

Un paciente con la - translocación Dq/Gq (que puede abreviarse D/G) presenta un total de 46 cromosomas incluyendo el de translocación.

Si el cromosoma aberrante es de hecho un isocromosoma para el brazo largo del cromosoma 21 (21 q1) como si se tratara de una - translocación 21q/21q, un progenitor sano que posea este cromosoma solo puede tener hijos con Síndrome de Down. También muy raramente, con monosomía 21; esto se debe a que el gameto del progenitor ha de presentar 2 representantes de 21q o ninguno.

Los pacientes con Síndrome de Down con mosaicos, generalmente con células de 46 cromosomas unas y otras de 47, suelen presentar estigmas comparativamente leves y son más inteligentes que los trisómicos habituales.

Aún así, ofrecen riesgo de engendrar hijos con este síndrome si unas o todas sus células reproductoras muestran un cromosoma adicional.

o) CUADRO CLINICO :

SIGNOS FISICOS :

El Síndrome de Down se caracteriza por una gran variedad de signos físicos, un amplio espectro de patrones de conducta y variaciones marcadas en el grado del retardo mental.

Recientemente Lee y Jackson comunicaron los signos físicos de un grupo de 150 pacientes que se sospechaba padecían este síndrome.

Los signos físicos se enumeran en el cuadro 4.

CARACTERISTICAS FACIALES :

Revela una semejanza con los antecedentes étnicos y familiares del individuo con trisomía G₁,

ilustrando la variabilidad de las características faciales en un grupo de pacientes con esta trisomía.

CUADRO 1 SIGNOS FISICOS DURANTE LA PRIMERA INFANCIA *

	Niños menores de 1 año	Hall recién nacidos
Perfil plano	88.2	90.0
Hipotonia muscular	45.5	30.0
Fisura palpebral oblicua	86.7	80.0
Exceso de piel en por - ción posterior del cuello	75.0	80.0
Hiperflexibilidad	51.4	30.0
Oreja displástica	45.5	60.0
Falange media del 5º dedo displástica	39.7 (por examen)	60.0 (por Rx)
Pliegue palmar transversa	55.8	45.0

* Tomado de Lee, L.G. y Jackson J.F.

Diagnosis of Down's Syndrome.

CUADRO 2

SIGNOS FISICOS	%
1.- Fuente nasal plano	86.7
2.- Fisuras palpebrales oblicuas	85.1
3.- Pliegue de ojos con epicanto	78.5
4.- Braquicefalia	75.2
5.- Cuello corto	70.2

SIGNOS FISICOS	%
6.- Paladar alto y arqueado	67.7
7.- Paladar angosto	67.7
8.- Espacio entre el 1er y 2o dedos del pie	64.4
9.- Manos cortas y anchas	61.1
10.- Piel flácida en cuello	60.3
11.- Pliegue palmar transverso	60.3
12.- Hiperflexibilidad	59.5
13.- 5o dedo corto	51.2
14.- Oreja doblada	42.9
15.- 5o dedo curvado hacia adentro	42.9
16.- Hipotonía muscular	40.4
17.- Boca abierta	40.4
18.- Lengua en protrución	38.0
19.- Manchas de Brunschfield	34.7
20.- Soplo cardiaco	33.0
21.- Dientes anormales	31.4
22.- Defectos cardiacos congénitos	24.7
23.- Lengua fisurada	22.3
24.- Blefaritis	22.3
25.- Nistagmo	17.3

CABEZA :

Presentan braquicefalia, signo característico de egta trisomía en la que el cráneo es casi redondo, y el occipucio aplanado. Retardo mental con un coeficiente intelectual que sule estar dentro del margen 25 - 50.

OJOS :

Pliegue de epicanto, donde un pliegue de la piel cubre el ángulo interno del ojo, signo característico en la raza mongólica.

Otro signo son la manchas de Brunshfield, en el que, el iris presenta motas a manera de pecas.

Presentan también estrabismo interno, blefaritis (inflamación de los párpados) y nistagmo lateral, que consiste en movimientos espasmódicos de algunos músculos motores del ojo, casi siempre sincrónico en ambos globos oculares, pudiendo ser lento o rápido.

OREJAS :

Pabellones auriculares displásicos, oreja doblada.

NARIZ :

Desarrollo defectuoso donde el puente nasal se presenta deprimido.

MANOS :

En los miembros superiores, las manos se presentan cortas y anchas, con un solo pliegue palmar o pliegue de simio y clinodactilia (encurvamiento) del dedo meñique.

Patrón dermatoglífico característico y dedos en forma de palillo de tambor, disposición característica de la dermis con un tri-radio axial y distal, y otras peculiaridades mencionadas en el cuadro 2.

PIES :

Espacio ancho entre el dedo gordo y el 2º dedo, con un surco que se extiende hacia atrás a lo largo de la superficie - plantar. Disposición característica de la dermis en el área del dedo gordo.

PELVIS (CADERA) :

Displásica (anormal en su desarrollo).

Los ángulos ACETABULAR e ILIACO están disminuido, lo cual es un criterio útil radiológicamente.

TALLA :

Inferior a la normal.

SNC :

Hipotonía muscular, la cual, a menudo es el primer signo de anomalía advertido ya en el Departamento Infantil del - Hospital.

SISTEMA OSEO :

Presentan también hiper movilidad de las articulaciones.

APARATO CARDIOVASCULAR :

El CORAZON presenta anomalías en un 35% de los casos aproximadamente.

Este signo es una cardiopatía congénita que afecta a estos pacientes gravemente. Otro signo es el soplo cardíaco.

La trisomía 21 es la única enfermedad citogenética con una relación definida y precisa con la Leucemia. Los niños con este padecimiento poseen un riesgo 20 veces mayor de leucemia aguda.

Los estudios cromosómicos de niños con leucemia, revelan va-
rias anomalías, pero solo en la leucemia mielógena crónica, y qui
zás en la leucemia mielógena aguda, son hallazgos consistentes y
significativos.

En los tipos agudos, un 50% de pacientes reportados a estu-
dios citogenéticos, tienen anomalías cromosómicas.

La relación con la leucemia tiene gran interés genético y cli
nico. En los pacientes con Síndrome de Down se ha informado que
la leucemia tiene frecuencia de 3 a 15. Esta mayor frecuencia,
que al parecer guarda relación con defecto hereditario, también a
fecta a los hermanos de estos pacientes (Miller).

Se ha supuesto que pudiera haber algún foco hematopoyético en
el cromosoma 21. La trisomía de la índole que se observa en el
Síndrome de Down, pudiera producir leucemia por mayor influencia-
de estos loci.

d) MANIFESTACIONES ORALES :

Dentro de las manifestaciones bu-
cales mencionaremos las siguientes :

ERUPCIÓN DENTARIA :

Los dientes primarios son de erupción tar-
día en la mayoría de los casos. Recientemente Orner investigó

el patrón de erupción promedio de los dientes permanentes en 217 individuos trisómicos, comparándolo con el patrón de erupción de 124 hermanos no afectados. Encontró la mayor variación en la edad de erupción de cada uno de los tipos de dientes y concluyó - que existía una tendencia hacia la erupción tardía en el grupo que padecían Síndrome de Down.

PALADAR :

Ha sido descrito frecuentemente como de arco alto. En un estudio radiológico preliminar sobre la longitud del paladar en 10 recién nacidos con trisomía 21; Austin y col. informan que encontraron una longitud palatina promedio en el recién nacido con esta trisomía, de 25 ± 3 mm (siendo la longitud normal de $31 \pm$ mm). Siendo este un signo significativo en el Síndrome de Down.

Shapiro y Redman, en un estudio métrico sobre paladar en un grupo de niños de 7 años hasta la madurez, encontraron lo siguiente:

- 1.- Altura palatina dentro de 2 variaciones estándares de volúmen medio normal y no parecía ser significativamente mayor.
- 2.- Anchura palatina menor que los testigos normales
- 3.- Paladar angosto con procesos alveolares a manera de - escalones observado en algunos pacientes, lo que puede dar - la impresión de aumento en la altura del paladar.
- 4.- Longitud palatina considerablemente menor que en los normales.

LENGUA :

Se presenta fisurada, siendo este un hallazgo constante en el Síndrome de Down.

Suele ser prominente. Con frecuencia de 50 por 100 y mayor, en ocasiones macroglosia y microglosia, aunque la mayor parte de los casos es de tamaño normal.

Protrusión de lengua y boca abierta, lo cual puede dar aspecto de macroglosia debido a la relajación muscular de la misma, - siendo esto una suposición ya que no puede ser un factor que influya directamente a este defecto.

También se presenta arrugada y falta de fisura central.

MAXILARES :

Hay falta de desarrollo del maxilar superior, lo que contribuye a dar aspecto de boca abierta y lengua en protrusión.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO :

El cuadro 3 muestra la distribución de trastornos del desarrollo entre 168 individuos con Síndrome de Down internados en 2 instituciones del estado de Massachusetts.

ESMALTE :

Spitzer y col. descubrieron radiográficamente hipocalcificación del esmalte (a veces erróneamente llamada hipoplasia). Cohen y Winer encontraron puntos blancos a manera de ti-

za, que indica esmalte hipocalcificado, clínicamente en 18.5 por 100 de los casos.

En cortes por desgaste de las líneas de crecimiento de Retzius aparecen como bandas de color pardo y quizás representan calcificación rítmica. Estas bandas son más anchas y más prominentes cuando la aposición normal del esmalte, es trastornada por alguna anomalía metabólica.

La mineralización prenatal se distingue de la mineralización postnatal del esmalte, por una línea neonatal prominente que parece ser resultado de cambios repentinos en el medio ambiente del recién nacido. Siendo esto en individuos normales.

En el Síndrome de Down, Johnson y col. observaron líneas prenatales de falta de crecimiento en más del 75 por 100.

Estas líneas de crecimiento se encontraban distribuidas por todo el esmalte prenatal, indicando trastorno aproximadamente de 4 meses in útero (comienzo de la calcificación) hasta el nacimiento. La línea neonatal era más ancha, más profundamente pigmentada y en ocasiones se observan múltiples líneas neonatales.

Las líneas de detención postnatal también se encontraron más prominentes en casi todos los pacientes. (Datos confirmados por Shapiro). Por el contrario, las líneas de detención fueron observadas en pacientes con deficiencias mentales y en los normales con menos frecuencia.

Basándose en estas observaciones Johnson y col. concluyeron que en el Síndrome de Down existe una serie de trastornos del desarrollo en toda la vida fetal y después de esta.

CUADRO 3 DISTRIBUCION DE TRASTORNOS DE DESARROLLO ENTRE
168 INDIVIDUOS INTERNADOS CON SINDROME DE DOWN

TRASTORNOS	# de casos	% de casos afectados
Hipocalcificación del Esmalte	63	32
Manchas blancas	31	18.5
Coloración vital	3	1.8
Escotadura semilunar	14	8.3
Dientes en forma de clavija	27	15
Laterales faltantes	58	34.7
Dientes fusionados	2	1.2

TAMAÑO DEL DIENTE :

Presentan dientes pequeños, tanto en dentaduras desiduas como en permanentes.

La frecuencia de microdoncia (aspecto de dientes más pequeños de lo normal) de 35 a 55 por 100, donde hubo dientes enanos con corona y raíces pequeñas.

Sin embargo Cohen y Winer observaron microdoncia con más frecuencia en estudios anteriores.

En el estudio de Kisling sobre 71 pacientes, se observó que los diámetros dentales mesiodistales fueron menores en todos los dientes permanentes salvo los primeros molares superiores y el incisivo central inferior.

Observó que los dientes presentaban mayor variabilidad en tamaño en pacientes trisómicos que en pacientes normales.

Estudios hechos por Gesiauskas, y Cohen, confirmaron en un estudio métrico la existencia de microdoncia verdadera en dien -

tes permanentes salvo los primeros molares superiores e incisivo central inferior.

También se demostró el dimorfismo sexual con respecto al diámetro mesiodistal.

El mayor dimorfismo se observó en el canino inferior.

El incisivo central inferior presentaba mayor dimorfismo que el lateral inferior y el primer premolar inferior mayor que el 2º molar inferior.

Las mujeres presentaban mayor variación con respecto al tamaño de los dientes en 16 de 28 dientes estudiados. En Hipodencia se ha demostrado que la corona de los dientes restantes se reduce y que surge un nuevo perfil y tamaño de la corona.

IRREGULARIDADES DENTARIAS :

Moldes en yeso de 50 individuos (25 hombres y 25 mujeres) de 11 a 36 años de edad fueron examinados buscando irregularidades morfológicas en dientes permanentes y comparados con modelos de individuos normales de 18 a 28 en 50 (25 hombres y 25 mujeres). Se observaron 22 caracteres o irregularidades en las denticiones de los pacientes afectados.

En la arcada superior del grupo afectado se observó el mayor número de irregularidades en el siguiente orden :

- 1) Primer Incisivo
- 2) Segundo Incisivo
- 3) Primer molar y
- 4) Segundo molar

Siendo la frecuencia siguiente en la arcada inferior :

- 1) Segundo premolar
- 2) Primer molar

En 30 pacientes había dientes faltantes, siendo el lateral superior el más frecuente y el segundo premolar inferior el siguiente. De 160 posibles molares solo existían 45 indicando que 72 por 100 de estos faltaban.

No pareció haber diferencia por sexo en la odontogénesis del tercer molar en este grupo.

La influencia de este síndrome en época prenatal influye a la odontogénesis contribuyendo a irregularidades dentarias.

Puede haber factores comunes que afecten la morfología dentaria y anomalías del Sistema Nervioso Central.

FALTA DE ARMONIA OCLUSAL :

La mesioclusión es frecuente en el Síndrome de Down. En un estudio hecho por Kisling observó en 71 pacientes adultos verones la presencia de mordida cruzada posterior, sobremordida horizontal, mesioclusión y mordida abierta anterior, siendo éstas de común aparición.

- mordida cruzada 97 x 100
- sobremordida horizontal 60 x 100
- mesioclusión 65 x 100 y
- mordida abierta anterior 54 x 100

En 50 pacientes de 16 años y mayores, Cohen y col. encontraron :

- 23 (46 x 100) con clase I
- 12 (24 x 100) con clase II división I

- 4 (8 x 100) con clase II división II y
- 11 (22 x 100) con clase III

Se observó frecuencia de mordida cruzada posterior bilateral y unilateral, así como mordida bilateral posterior.

METABOLISMO SALIVAL Y GLANDULAS SALIVALES :

Existe elevación del PH significativo y de concentración de iones de sodio (Na), calcio (Ca) y bicarbonato con saliva parotídea pura en 28 pacientes.

Los niveles de potasio, cloruro y fósforo en pacientes con saliva parotídea no fueron significativamente diferentes de los niveles observados en un grupo de testigos de pacientes con retardo mental.

El flujo salival parotídeo fué menor en pacientes con Síndrome de Down.

Winer y Feller observaron mosaico en 5 pacientes con trisomía G donde presentaban valores menores de cloro y sodio, y mayores de calcio y bicarbonato. No se apreciaron diferencias significativas en 3 casos por translocación.

CARIES DENTAL :

Existe frecuencia baja de caries dental.

Winer y Cohen observaron que la frecuencia de caries en el Síndrome de Down era baja entre los 13 y 17 años. En contraste Wellock informó que adolescentes normales entre 13 y 17 muestra -

ban mayor índice de caries que cualquier grupo.

ENFERMEDAD PERIODONTAL :

DOWN y Nash hicieron gran énfasis - en la grave enfermedad periodontal en estos niños.

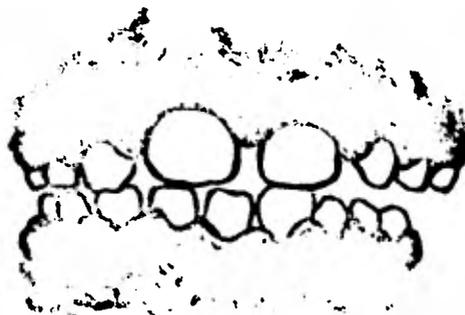
La enfermedad periodontal también fué encontrada por Cohen y col. en el 96 por 100 de los casos donde se presentaba la enfermedad periodontal.

La gingivitis marginal, pérdida de hueso alveolar, movilidad dentaria y exfoliación, especialmente de incisivo central superior fueron unos de los fenómenos observados; encontrándose también materia alba y sarro supragingival y subgingival.

En el 29 por 100 estuvo presente : la gingivitis ulcerosa - necrosante (GUNA) superpuesta.

La mala higiene bucal y los factores locales como sarro y materia alba, que aunque agravan la enfermedad periodontal, no pueden considerarse como agentes primarios en la etiología de enfermedades periodontales observados en el Síndrome de Down.

Estos pacientes presentan mayor susceptibilidad a la enfermedad periodontal que los individuos normales.



Gingivitis Necrosante Ulcero Membranosa

Con respecto a la GINGIVA (mucosa o encía) presentan gingivitis (inflamación) debido a que los pacientes son generalmente respiradores orales.

NUTRICION :

Un consejo nutricional oportuno es recomendable.

Debe hacerse énfasis especial en la dieta, por su relación con la caries dental. La dieta es la convencional: supresión de carbohidratos como caramelos, chicles, etc. o la disminución en la ingestión de estos.

De los pacientes con trisomía o síndrome genético, los pacientes con Síndrome de Down son los únicos que tienen tratamiento a nivel odontológico por ser los que sobreviven más tiempo.

e) DIAGNOSTICO :

Sintomático. Los criterios para el diagnóstico son los siguientes:

El Síndrome de Down puede identificarse habitualmente en el momento del nacimiento, o poco tiempo después del mismo, por la presencia de una combinación de las siguientes características :

De estos signos Hall escoge 10, a los que llama " signos cardinales ", aunque hace hincapié en que la sospecha del diagnóstico emerge de la suma de muchos signos.

- 1.- Ausencia del reflejo moro
- 2.- Hipotonía muscular

- 3.- Perfil facial aplanado
- 4.- Aberturas palpebrales oblicuas
- 5.- Pabellones auriculares displásicos
- 6.- Piel de la nuca redundante
- 7.- Piel de simio típico o atípico en las palmas
- 8.- Hiperflexibilidad de las articulaciones
- 9.- Pelvis displásica
- 10.- Displasia de la falange media del 5º dedo de las manos.

El diagnóstico no ofrece de ordinario ninguna dificultad particular, pero en general conviene la determinación del cariotipo para poder señalar si el niño presenta la habitual trisomía 21 (95% de los casos), si es mosaico (1%) o muestra una translocación (4% de los casos).

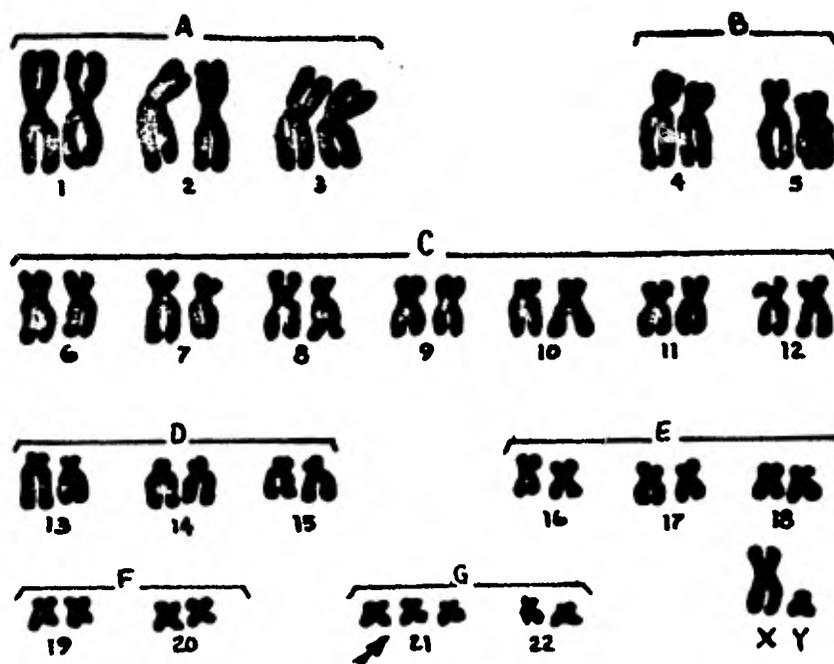


fig. 21 Trisomía del cariotipo 21.



fig. 22 Cariotipo de un síndrome de Down por translocación.

f) TRATAMIENTO :

También es sintomático. Estos pacientes, si no pueden aumentar su coeficiente intelectual, por lo menos se les puede educar y tratar de impartirles ciertas enseñanzas, evitando el relegarlos por completo de la sociedad.

TRATAMIENTO ORAL :

Se recomienda la visita a temprana edad, de 2 $\frac{1}{2}$ a 3 años, al consultorio dental.

Limpieza dental y cuando sea posible, efectuar topiccaciones de flúor para prevención de caries con gotas, 0.5 mg de fluoruro de una solución de fluoruro de sodio en 1.1 mg.

La madre o auxiliar debe recibir instrucciones de como utilizar tabletas reveladoras.

Debe informarse a la madre de la susceptibilidad de estos pacientes a la enfermedad periodontal.

Capacitación de medidas de higiene hasta que el niño pueda realizar el cepillado dental y gingival personalmente.

La mayoría deben ser tratados en consultorio o clínicas dentales.

Aquellos no afectados con gravedad física y mental pueden ser capacitados para ser pacientes a cooperar, aunque en ocasiones, se recurrirá a la administración de Anestesia General en pacientes trisómicos gravemente afectados, o por el tratamiento que la amerite.

El Halotano (Fluothane) combinado con óxido nitroso y oxígeno puede también ser administrado.

La administración de succinilcolina por vía intramuscular, facilitará la intubación tanto bucal como nasal.

El Pontotal como procedimiento de inducción y después otros anestésicos para la rehabilitación completa de la boca.

La clave de seguridad para el Síndrome de Down es un anestesiólogo calificado, determinando que tipo de anestésico y como debe emplearse.

El Cirujano Dentista entra en contacto estrecho con los miembros de la comunidad, interesados en la atención dental de los niños con deficiencias.

El cuidado dental y el tratamiento del niño retardado son responsabilidades del facultativo dental, proporcionándole al mismo la rara oportunidad de mejorar la imagen de la odontología ante los ojos del público.

**CUADRO 4 DROGAS UTILES PARA EL TRATAMIENTO DENTAL
EN SINDROME DE DOWN**

AGENTE	FORMA	DOSIFICACION RECOMENDADA
Diazepam (Valium)	tabletas (2,5 y 10 mg.)	5 a 10 mg 1/2 hora antes de la visita
Clorhidrato de hidroxici- cina (Atarax)	tabs. y jarabe (10, 25, 50 y 100 mg.)	25 a 50 mg 1/2 hora antes de la visita
* Hidrato de clorat (Noctec)	cápsulas y jarabe	500 mg a 1 gr 1/2 hora antes
Clorhidrato de meperi- dina (Demerol)	elixir y tabs. bucal: 50-100 mg preparación intra- muscular: 50-150 mg	bucal: 50 hasta 5 años y 100 para niños mayores intramuscular: 50-150
* Clorhidrato de prometa- cina (Fenegan)	inyección intramus- cular tabs., jarabe y supositorios.	25 por cada 22.6 kg de peso 50 y más para pesos mayores de 22.6 kg.
+ Pamoato de hidroxicina (Vistaril)	solo intramuscular	0.5 por cada 453 grs. de peso 25 por cada 22 kg.

* Eficaces en enfermos muy aprensivos y tendencia a atragantarse

+ Util en el Síndrome de Down, en pacientes difíciles y con re-
traso mental grave.

g) PRONOSTICO :

Favorable ya que estos pacientes logran vivir bastantes años.

PELIGRO DE REPETICION DE TRISOMIA 21 :

Se teme que una mujer que haya dado a luz un niño con esta enfermedad, pueda engendrar más tarde un hijo igualmente afectado. El riesgo varía según la edad.

Sus cálculos sobre su frecuencia se estiman por término medio, como uno entre 700 niños nacidos vivos.

Según valores de Carter y McCarthy (1951), en una estadística en Londres, hallaron frecuencia de uno entre 666.

El acortamiento del período de reproducción de contraceptivos han hecho descender la incidencia hasta acaso 1:1 000 nacimientos.

La mortalidad ha disminuído notablemente desde que se ha podido disponer de antibióticos para tratar las enfermedades respiratorias, causa en otros tiempos de la muerte de muchos de estos pequeños pacientes.

Por tanto la incidencia de casos ha aumentado hasta el cuádruple en la última generación.

El promedio de edad materna al nacer un niño con Síndrome de Down es de 34 años (mientras que la medida de todos los partos de población general es de 26 años).

La probabilidad de que estos pacientes nacidos de una mujer de menos de 30 años de edad presenten translocaciones es del 9%, mientras que para madres de más de 30 años es de 1.5%, es decir, sólo una sexta parte.

El peligro de repetición de Síndrome de Down es alto si la madre es portadora de translocación. Las cifras pueden resumirse como se indica en la tabla 5, las cuales demuestran que el peligro de tener un hijo afectado queda muy por debajo del teórico y el peligro de engendrar un portador de translocación es superior.

Los portadores masculinos son menos propensos que los femeninos a tener hijos afectos.

En la tabla 6 se indica la probabilidad de sufrir esta trisomía según la edad de la madre para mujeres en general y las que han tenido hijo afectado.

FUNCIÓN REPRODUCTORA EN EL SÍNDROME DE DOWN

Poco es lo que se sabe sobre la transmisión de anomalías de cromosomas en su mayoría, y en realidad, muchas de ellas originan anormalidades tan graves que la transmisión a generaciones siguientes resulta imposible. No se conocen casos de varones con trisomía 21, que tuvieran descendencia, sin embargo un corto número de casos de mujeres afectadas que han tenido hijos, la mitad de su descendencia estaba afectada y la otra era normal. Esto es lo que cabe esperar si una madre con 47 cromosomas forma, en la misma proporción, gametos con 23 cromosomas y otros con 24.

No se ha descrito todavía la reproducción en mujeres con Síndrome de Down por translocación.

tabla 5 PROGENIE DE PORTADORES DE TRANSLOCACIONES

teóricamente (si el progenitor es portador de translocación)	NORMAL	PORTADOR	AFECTADO
	0.33	0.33	0.33
Observados			
madre portadora DqGq	0.49	0.40	0.11
padre portador DqGq	0.39	0.59	0.02
madre portadora GqGq	0.46	0.52	0.01
padre portador GqGq	0.34	0.66	—

tabla 6 PROBABILIDADES DE SUFRIR SINDROME DE DOWN

Edad de la madre	<u>Probabilidad de que el niño sufra Síndrome de Down</u>	
	En cualquier embarazo*	Después del nacimiento de un niño con Síndrome de Down**
- 29	1 en 1,500	1% - 2%
30 - 34	1 en 700	Feligro
35 - 39	1 en 300	Normal
40 - 44	1 en 100	Según
45 - 49	1 en 50	la edad
todas las madres	1 en 910	

* Según datos Collmann y Staller 1963

** Estimación de Smith y Wilson para los hermanos sucesivos de afectados de enfermedad de Down trisómicos o aquellos otros cuyos cromosomas no se han estudiado.

DATOS GENERALES

De 1959 a la fecha se sabe que algunas anomalías cromosómicas han sido asociadas con Síndromes clínicos cuya etiología había sido un enigma.

Se calcula que alrededor de 3.5 al 4.0% de embarazos humanos, dan origen a un producto portador de algún cambio cromosómico capaz de determinar desarrollos anormales.

Por lo regular el 90% de estos productos son abortados espontáneamente. Se considera que la mitad de estos productos con malformaciones congénitas tienen algunas anomalías autosómicas, aún a pesar de ser compatibles con la vida intrauterina.

La repercusión en la formación del organismo correspondiendo a malformaciones, es mayor cuando más precoz sea la perturbación del desarrollo, sobre todo en los 3 primeros meses de gestación.

La mayor parte de las deformidades obedecen a alteraciones del desarrollo embrionario, pero otras son causadas por factores externos influyentes en el feto antes de nacer, provocando procesos inflamatorios, regenerativos y de acomodación.

Algunos autores son partidarios de no considerar las causas externas de desarrollo embrionario como verdaderas deformidades, aunque en realidad, resulta difícil determinar en cada caso la causa exacta de alteración morfológica. En la mayor parte de los casos no se conoce la verdadera causa, porque verosíblemente las modificaciones fisicoquímicas muy pequeñas, actuando en los primeros momentos de desarrollo sean causantes de provocar efectos complicados.

Por lo tanto, podemos deducir que los procesos generales que determinan la aparición de malformaciones son la mayoría de las veces de etiología aún desconocida.

Dentro de las anomalías comunes en el número de autosomas son las trisomías, de las cuales se han identificado plenamente 3 síndromes :

- 13 - 15 ó Síndrome de Patau
- 18 ó Síndrome de Edwards y
- 21 ó Síndrome de Down

de las cuales se habló en esta tesis. Cada una de ellas causada por un autosoma específico.

tabla 1 ANORMALIDADES DE LCS AUTOSOMAS EN LOS CASOS DE INDICE

TIPO	Nº de casos	%
Trisomía 21	515	85.3
Trisomía 18	27	4.5
Delección simple y anillos	23	4.0
Extra no identificado	12	1.9
Trisomía 13	8	1.3
Otras translocaciones familiares	7	1.1
Otras translocaciones de novo	5	0.8
Trisomía 22	3	0.5
Otras	4	—
TOTAL	604	100.00%

Como mencionábamos anteriormente existen 22 pares de autosomas en el hombre, por lo tanto es posible que existan 22 síndromes de autosomas trisómicos, sin embargo algunos que sean completamente incompatibles con la vida intrauterina.

Datos tomados de la Sección de Genética de la División Biológica de la Reproducción de la Subjefatura de Investigación Científica del IMSS, durante 10 años de investigación.

En el paciente trisómico, los meses de gestación suelen ser mayores que los promedio normales que son de 36 semanas.

tabla 2 DURACION DE LOS MESES DE GESTACION

Semanas	34 - 36	37 - 39	40	41	42	43	44
Casos	3	2	2	4	4	3	3

El síndrome de la trisomía 18 provoca gran alteración en el desarrollo, esto se observa en su promedio de vida bajo (tabla 3), así como su peso bajo al nacer (tabla 4).

Se han dado casos en los que el paciente trisómico logra sobrevivir hasta 15 años, lo cual es posible siempre y cuando el autosoma presenta líneas de células anormales, es decir, que la aberración se presente en mosaico.

tabla 3 PROMEDIO DE VIDA EN SEMANAS

Menos de 1	de 1 a 4	de 8	de 12	de 16 a 24
4	4	7	6	<u>12</u>

tabla 4 PESO PROMEDIO AL NACER

Kilos	menos de 1.3	1.3 - 2.2	2.2 - 2.6
Casos	1	2	<u>18</u>
Kilos	2.6 - 3.2	3.2 - 3.6	más de 3.6
Casos	15	1	4

CONCLUSIONES

En vista que el Odontólogo no debe aislarse del todo de la medicina en general, ya sea para atacar, o evitar cualquier problema bucal, concluiremos con la importancia de conocer los antecedentes de lo que significa la Genética y la relación de esta con el Cirujano Dentista.

Esto, con la intención de poner al alcance del Odontólogo moderno los conocimientos actuales sobre la Genética, con el motivo de ampliar y completar la información profesional.

Exponiendo, aunque brevemente, los propios síntomas de estos Síndromes, con fines de llamar la atención del lector y hacerlo penetrar no sólo en la problemática bucal, sino también en las afectaciones sistémicas de estas trisomías, e inquietarnos acerca del análisis de otros muchos padecimientos genéticos, aún no conocidos del todo, que de una u otra manera dan manifestación de alteración bucal.

Y sobre todo diferenciar diagnósticos y proponer el tratamiento adecuado a nivel bucal, con la ayuda de las diversas ramas de la medicina a medida que los vamos conociendo y distinguiendo científicamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CLINICAS ODONTOLÓGICAS DE NORTEAMÉRICA
GENÉTICA
Editorial Interamericana Enero 1975

- 2.- DURHAM ROBERT H.
ENCICLOPEDIA OF MEDICAL SYNDROMES
Vol. I página 465 1949

- 3.- ENCICLOPEDIA UTEHA
Tomos I, III, IV, V, IX
Unión tipográfica Editorial Hispano Americana
Reimp. 1953

- 4.- HECHT E.H. ALLEN
THE TRISOMY SYNDROME
Clinical Pediatric 2:25 1963

- 5.- HERCHT F.
THE PLACENTA IN TRISOMY 18 SYNDROME
Obstet. Gynec. 22:147 1963

- 6.- JINKS JOHN L.
CITOGENÉTICA
Edit. UTEHA Edición 1975

- 7.- KRUPP MARCUS A.
MILTON J. CHATTON
DIAGNOSTICO CLINICO Y TRATAMIENTO
Onceava Edición Edit. El Manual Moderno 1976
- 8.- LAIN ENFRALGO
HISTORIA DE LA MEDICINA
Editorial Salvat Edición conmemorativa 1977
- 9.- LEWIS A.J. M.B.S. (London) Dip. Path. Eng.
THE PATOLOGY 18 TRISOMY
Medical Progress Vol. 65 N°1
- 10.- MCKSICK VICTOR
ANOMALIAS DE CROMOSOMAS
Editorial Fondo Educativo Interamericano Edic. 1972
- 11.- RHODE R.A., LEE A. and SAPIN
ANATOMIA NORMAL Y PATOLOGICA PARA EL MEDICO Y EL ESTUDIANTE
Lancet 2:1390 1963
- 12.- ROBBINS STANLEY L.
TRATADO DE PATOLOGIA
Editorial Interamericana S.A. 3ª Edición 1968
- 13.- SIMPOSIO DE GENETICA CLINICA
Syntex 1971

14.- THOMPSON J.S.

THOMPSON M.W.

GENETICA MEDICA

Salvat editores 2ª Edición Reimp. 1980

15.- WATSON D. JAMES

BIOLOGIA MOLECULAR DEL GENE

Edit. Fondo Educativo Interamericano Edic. 1977