

11216
2
ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

CURSO DE ESPECIALIZACION EN GENETICA MEDICA

1979 - 1981

DEFICIT EN EL CRECIMIENTO LINEAL Y PROPORCION DE SEGMENTOS EN PACIENTES CON TALLA BAJA GENETICAMENTE DETERMINADA.

TESIS DE POST-GRADO

Que para obtener el título en la
ESPECIALIDAD DE GENETICA MEDICA

Presenta el:

DR. VICTOR RAMIREZ GUTIERREZ

HOSPITAL DE PEDIATRIA

C.M.N.

I.M.S.S.

México, D. F.

LOUIS COE
FALSA CO CREAR

1981



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 está 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.

I N D I C E

	<u>PAGINAS</u>
AGRADECIMIENTO	
1. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
3. OBJETIVOS	5
4. HIPOTESIS	5
5. MATERIAL Y METODOS	6
6. RESULTADOS	11
7. DISCUSION	39
8. BIBLIOGRAFIA	46

AGRADECIMIENTOS

La culminación de un proyecto de tesis, por sencillo que éste sea, habitualmente requiere de la participación y entusiasmo de un grupo de colaboradores y maestros, este trabajo no es la excepción.

Es por esta razón que considero justo expresar mi agradecimiento a todas las personas, que con su valiosa enseñanza, ayuda, estímulo y amistad, hicieron posible este documento.

Dr. Jesús Guízar, Dr. Fabio Salamanca, Dr. Carlos Zavala, Antropóloga Eyra Cárdenas, QFB Sra. Carlota Nuñez, al Departamento de Audiovisual de la Unidad de Investigación y a todos los integrantes del Departamento de Genética Humana, que forma una hermosa fraternidad, a todos ustedes, gracias.

I. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los caracteres multifactoriales como la talla, están determinados por la interacción de factores genéticos y de factores ambientales (I_{GA}). Los factores genéticos pueden dividirse en aquellos que muestran efectos aditivos (V_{Ga}) y los que tienen efectos dominantes (V_{Gd}); los primeros se refieren a el número de genes que se poseen para una característica en particular, los segundos, a aquellos que muestran un efecto genético mayor para la característica en estudio. Los factores ambientales, a su vez pueden considerarse como intrafamiliares (V_{Aintra}) e interfamiliares (V_{Ainter}), y se refieren a las condiciones ambientales prenatales y postnatales que rodean al individuo durante su crecimiento y desarrollo, de tal manera que la variación total para un carácter multifactorial puede expresarse con la siguiente fórmula (1):

$$V_T = V_{Ga} + V_{Gd} + V_{Aintra} + V_{Ainter} + I_{GA}$$

Por otro lado, es un hecho que durante el proceso de diferenciación celular la acción génica va dando origen a compartimientos metabólicos, esto es, los genes responsables de la formación de los huesos tubulares no son los mismos que los encargados de formar por ejemplo, el macizo facial, más aún, para la formación de un hueso largo, los productos de los genes para la diáfisis, para la metáfisis o para la epífisis no son los mismos y su acción puede manifestarse en estadios ortogénicos distintos, ya que cada gen

o grupo de genes encargados de una función específica tienen un período crítico o "timing" para su expresión, y esto es precisamente lo que va permitiendo comprender mejor a los fenómenos de crecimiento y desarrollo esquelético tanto prenatal como postnatal, es decir, la acción génica distinta y en distinto momento al interactuar con el medio ambiente es lo que puede explicar los siguientes hechos (2,3):

1. Problemas de displasias óseas en padecimientos que cursan con talla baja genéticamente determinada, en donde se desconoce el defecto básico, pero se conoce su edad de aparición, segmentos corporales afectados y tipo de herencia.
2. Problemas de displasias óseas en padecimientos metabólicos en donde la talla baja fundamentalmente está ocasionada por un defecto enzimático como en las mucopolisacaridosis.
3. Problemas de displasias óseas originados por factores ambientales y -- que en determinado momento pueden cursar con talla baja como por ejemplo: rubéola, toxoplasmosis, drogas como warfarina, etanol, raquitismo carencial, hipotiroidismo, privación social, cardiopatías y nefropatías, entre otras.
4. Problemas de displasias óseas originados en pacientes con anomalías cromosómicas, en donde es evidente la falla en la regulación génica dada por el desbalance que implica el exceso o la deficiencia de material cromosómico, v.gr. síndrome de Turner.

Ahora bien, se ha utilizado el término displasia "como una perturbación del proceso de diferenciación celular" (4), por lo que, se espera que las displasias muestren heterogeneidad y etiología distinta, esto es, las displasias pueden en un momento dado ser producidas por factores fundamentalmente genético o por factores ambientales actuando sobre un terreno genético vulnerable. Por otra parte, es importante también subrayar que en ocasiones el diagnóstico etiológico de talla baja es difícil de establecer, sin embargo, el conocimiento cada vez más depurado de la relación que debe guardar entre sí los diferentes segmentos corporales y a diferentes edades, va permitiendo que el diagnóstico se facilite, sobre todo en aquellos pacientes que presentan un padecimiento genético de fondo, específicamente padecimientos mendelianos, ya sean de tipo metabólico (enzimático o por defecto de receptor) o estructural (5,6). Sin embargo en la literatura existe divergencia de criterio para el estudio del paciente con talla baja, lo que ha ocasionado diferentes clasificaciones y criterios de manejo (5,7,8,9).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El paciente con talla baja representa para la familia un problema que puede perturbar la dinámica familiar, para el paciente en ocasiones una "carga psicológica", por la impresión personal de su "imagen corporal", y para la sociedad, la mayor parte de las veces, problemas de tipo laboral. Quizás, esto es lo que en otros países ha originado la fundación de sociedades de -

pacientes con talla baja, como la "Little People of America" (10). De esto puede derivarse la importancia de un diagnóstico etiológico preciso, con el fin de ofrecer al paciente y familiares las medidas terapéuticas, de rehabilitación y de asesoramiento genético adecuadas.

Ahora bien, para un buen número de displasias óseas genéticamente determinadas, como Acondroplasia, enfermedad de Morquio y Pseudohipofosfitosis entre otras, se conoce la talla final que pueden alcanzar estos pacientes (Tabla 1) (5). Sin embargo, es importante resaltar que los datos descritos para talla final corresponden a poblaciones muy diferentes a la de nuestro medio y por lo tanto tales datos no pueden ser del todo válidos para la población mexicana. Por otra parte, debe tomarse en cuenta que aún a pesar de que la talla baja esté ocasionada por un efecto genético mayor, esto es, genes autosómicos o ligados al cromosoma X, existe el efecto aditivo de otros genes que influirán en la talla final de estos individuos, sin olvidar obviamente a los factores ambientales.

Finalmente, es importante recordar que la talla baja puede ser proporcionada o desproporcionada, esto último se basó en un principio sólo en la relación del segmento superior sobre el segmento inferior, pero hay que tener presente que una displasia cuando produce desproporción de segmentos, no sólo es a expensas de segmento superior y segmento inferior, sino que ésta puede ser a expensas de huesos tubulares, ya sea de miembros torácicos o

pélvicos, afectando cualquiera de sus porciones: rizomélicas, mesomélicas o acromélicas; o bien, afectar columna o huesos del cráneo o combinaciones como en el caso de las displasias espondiloepifisiales o espondilometafisiales (11). Asimismo, se considera que cada una de las diferentes displasias óseas que producen talla baja genéticamente determinada, tienen un crecimiento y desarrollo que les es característica (12).

3. OBJETIVOS

- a) Examinar hasta que punto la talla final de pacientes con talla baja genéticamente determinada se ve influenciada por los genes con efectos aditivos.
- b) Obtener los perfiles somatométricos de algunas displasias óseas que producen talla baja genéticamente determinada.

4. HIPOTESIS

- 1) El déficit en el crecimiento lineal en pacientes con talla baja genéticamente determinada, está dado fundamentalmente por el defecto genético mayor, pero la talla final se ve influenciada por el efecto genético aditivo.
- 2) La talla baja genéticamente determinada y secundaria a una displasia ósea tiene un perfil somatométrico que le es característico.

5. MATERIAL Y METODOS

Material

Muestra. La muestra estuvo constituida por un total de 31 pacientes provenientes de 25 familias nucleares, en los que se estableció el diagnóstico de talla baja secundaria a una displasia ósea de etiología genética (13), considerando talla baja a los individuos que se situaron a menos 3 desviaciones estandar del promedio para la población del mismo sexo y edad (14); 15 pacientes correspondieron al sexo masculino y 16 al sexo femenino. Las edades fluctuaron de dos meses a 18 años. Los pacientes fueron seleccionados de la Consulta Externa de Genética del Hospital de Pediatría, C.M.N. IMSS. El grupo testigo, estuvo integrado por un hermano sano menor o mayor de edad al paciente y del mismo sexo, a fin de eliminar en lo posible los factores ambientales intra e interfamiliares que pudieran estar interactuando con los genes con efectos aditivos. Se elaboró un "expediente personal" en el que se colectaron los siguientes datos tanto del paciente como del testigo:

- a) nombre
- b) número de registro
- c) sexo
- d) lugar y fecha de nacimiento
- e) árbol genealógico

- f) lugar y fecha de estudio
- g) registro de datos antropométricos de los siguientes parámetros: edad, peso/edad, talla total, diámetro biacromial, diámetro bicrestal, perímetro cefálico, perímetro torácico, peso/talla, circunferencia del brazo y pierna, talla sentado, segmento superior, segmento inferior, relación del segmento superior sobre el segmento inferior y relación del diámetro acromial sobre el crestal.

Equipo. Antropometría.

- a) Báscula clínica sin resortes, marca Detecto.
- b) Estuche de antropometría (Siber hegner-Suiza), que incluye: antropómetro, compás de corredera tipo Martin, cinta métrica metálica marca Lufkin.
- c) Lápiz dermatográfico

Somatometría:

La somatometría se practicó entre las 8:30 y 12:30 horas previa revisión de la báscula, antropómetro y cinta. La báscula se colocó en una superficie plana y lisa. Los niños explorados durante la medición se quedaban exclusivamente con su ropa interior.

En la localización de los puntos de referencia se consideró el lado izquierdo, siguiendo la técnica internacionalmente aceptada (15). Cabe aclarar que en todos los niños menores de 3 años de edad, los parámetros somatométricos de talla total y talla sentado se obtuvieron mediante el infantómetro de Tanner.

Técnica Somatométrica, Medidas:

Peso. Se colocó al sujeto al centro de la báscula obteniendo el dato en kilogramos.

Talla total. Distancia comprendida entre el piso y el vértex, estando el sujeto de pie lo más erecto posible, con los talones juntos y la cabeza orientada en el plano de Frankfort.

Diámetro biacromial. De acromión a acromión con el compás de corredera por la espalda, estando el sujeto de pie.

Diámetro bicrestalico. Distancia comprendida entre los dos puntos ilioespinales, tomada con el compás de corredera, estando el sujeto de pie.

Perímetro torácico. Se tomó en pausa respiratoria con la cinta métrica metálica, haciéndola pasar a nivel de la cuarta articulación condroesternal al frente, y por atrás inmediatamente abajo del ángulo inferior de la escápula.

Perímetro cefálico. Se tomó con la cinta métrica metálica, haciéndola pasar por glabella al frente y opistocráneo atrás.

Circunferencia del brazo relajado. Estando los brazos pendientes a los lados del cuerpo, se colocó la cinta métrica a la mitad del brazo izquierdo.

Circunferencia de la pantorrilla. Estando el sujeto de pie, y cuidando que el peso descansara sobre ambas piernas, se tomó con la cinta métrica hasta encontrar la mayor circunferencia sobre la pierna izquierda.

Talle sentado. Se tomó estando el sujeto sentado sobre una superficie plana

conservando recta la espalda, midiendo la distancia comprendida entre la superficie de apoyo y el vértex, orientando la cabeza en el plano de Frankfort, Segmento inferior. Estando el sujeto de pie, lo más recto posible midiendo la distancia máxima comprendida entre el piso y el borde superior de la sínfisis púbica, se obtuvo empleando el antropómetro.

Segmento superior. Se obtuvo al restar de la talla total el segmento inferior. Relación del Segmento Superior sobre el Segmento Inferior (SS/SI). Esta relación se obtuvo al dividir el segmento superior sobre el segmento inferior x 100.

Relación acromio/cresta. Igualmente se obtiene al dividir la primera sobre la segunda x 100.

Las diferentes medidas se obtuvieron en centímetros y el peso en kilogramos. Los datos somatométricos obtenidos, tanto en el paciente como en el testigo, se sometieron a perfil somatométrico de acuerdo a los valores descritos por Ramos-Galván para la población normal mexicana (16). A ambos grupos se les determinó edad ósea siguiendo los lineamientos de Tanner y Whitehouse (17). Cuantificación de la excreción urinaria de mucopolisacáridos en la orina colectada en 24 horas y en algunos casos cariotipo por bandas G.

Método Estadístico

La talla total del sujeto testigo se ajustó a la talla por edad del paciente, asumiendo que un sujeto normal sigue en general una velocidad de crecimiento

to que le es característica (18); y los datos obtenidos para talla total corregida se sometieron a análisis de regresión simple (19).

Corrección de la talla total del sujeto testigo

La corrección de la talla total del sujeto testigo se realizó ajustando ésta a la edad del paciente, asumiendo que a la edad del paciente, el canal centilar de crecimiento del sujeto testigo no sufre cambios. Para ello se utilizó la siguiente fórmula: $X = Z (S) + \bar{X}$

En donde:

X = Talla corregida del testigo de acuerdo a la edad del paciente.

Z = Desviación estandar a la que se encuentra la talla del testigo de acuerdo a su edad.

\bar{X} = Talla promedio de la población general para la edad del paciente

S = Desviación estandar de la talla promedio, de acuerdo a la edad del paciente.

Por ejemplo:

El paciente 1 (Tabla 2) de 8 años 10/12 de edad con una talla de 106.7 cm. con desviación estandar de 4.95 (S) para su edad, y su testigo de 10 años 9/12 con una talla de 140.1 cm. situado a mas 0.12 desviaciones estandar (Z) de la media para su edad; siendo la talla promedio de la población general (\bar{X}) para la edad del paciente de 129.2; sustituyendo tendremos la talla corregida (X) para el testigo.

$$X = Z (S) + \bar{X}$$

$$X = .12 (4.95) + 129.2 = 129.79$$

Las tallas totales corregidas del grupo testigo pueden observarse en la Tabla 2.

6. RESULTADOS

Los diagnósticos establecidos fueron (7,5); cinco casos de mucopolisacáridosis tipo IV o enfermedad de Morquio, tres casos de síndrome de Seckel, tres de Silver-Russell, cuatro de Acondroplasia, dos de mucopolisacárido--sis tipo II o enfermedad de Hunter, dos de síndrome de Turner, Para Hipo--acondroplasia, Pseudoacondroplasia, Plicnodisostosis y síndrome de Noonan, un caso respectivamente. Una familia de Discondrosteosis con cuatro sujetos afectados y otra con Exostosis Múltiple en la cuál hubo cuatro individuos afectados, como puede apreciarse en la Tabla 3, en donde además se señala el tipo de herencia para cada uno de los padecimientos.

Se estudió un total de 31 pacientes que correspondieron a 25 familias, sin embargo, sólo en 17 fué posible el estudio del sujeto testigo, por lo que el análisis de regresión para la talla se realizó con ese número de parejas, en contrándose una correlación positiva de 0,96 con un valor asociado de p mg nor a 0,01 (Figura 1). Así, si se analiza el perfil que en general mostraron los pacientes con enfermedad de Morquio (Figura 2) se pueden observar varios hechos que conviene resaltar, como por ejemplo la similitud del perfil para este grupo de pacientes a pesar de tener edades y sexo diferentes, ev den ci an do en términos generales un daño en la talla total que puede llegar hasta menos 7 desviaciones estandar de la media, ahora bién, es notorio ob serv ar que el perímetro cefálico giró en torno a la media y que el parámetro talla sentado está sumamente dañado, aunque también juega un papel impor

tante el segmento inferior, siendo éste el que más daño sufre a causa del defecto genético, ocasionando una talla baja desproporcionada a expensas fundamentalmente del segmento inferior ya que la relación SS/SI es mayor a más cinco desviaciones estándar. Es notable que el peso para la talla en este grupo de pacientes sea mayor al de la población general. Al realizar el perfil en relación a su talla y no a la edad se desprenden varios hechos interesantes (Figura 3), en primer lugar un perímetro cefálico aparentemente mayor y un perímetro torácico que gira alrededor de más cinco desviaciones estándar y sobrepeso de los pacientes, hay además una discreta corrección para la talla sentada, sin embargo el segmento inferior persiste dañado y todo lo anterior hace que el paciente con la enfermedad de Morquio subjetivamente se vea desproporcionado, esto es, con un perímetro cefálico y torácico aparentemente mayor para su talla y con sobrepeso.

Con respecto a los pacientes con síndrome de Hunter (Figura 4), otra mucopolisacaridosis, una vez más resulta interesante señalar el parecido del perfil entre los dos pacientes del sexo masculino a pesar de existir una diferencia de edad de 5 años entre ellos, llamando la atención que la talla total, talla sentada, segmento superior y segmento inferior están menos afectados con relación a los pacientes con la enfermedad de Morquio, lo que aparenta una mejor proporción de segmentos y así se refleja en la relación SS/SI; sin embargo llama la atención que el perímetro cefálico y el torácico se encuen-

tran por arriba de la media, puede notarse asimismo el sobrepeso en estos dos pacientes para su talla.

En los pacientes con Acondroplasia (Figura 5), el perfil es sensiblemente distinto a los dos padecimientos anteriores, así, la talla total se ve más afectada a expensas fundamentalmente del segmento inferior. Llama la atención que el perímetro cefálico y el torácico giren alrededor de la media, así como también la talla sentado y el segmento superior, esto se ve más claramente en la relación SS/SI, no existiendo mayor sobrepeso en este tipo de pacientes para su talla, lo anterior puede observarse mejor al corregir el perfil de acuerdo a la talla de los pacientes (Figura 6), en donde puede notarse que existe un aparente perímetro cefálico y torácico mayor, pero la talla sentado y el segmento superior están alrededor de más tres desviaciones estándar y el inferior definitivamente más dañado. Asimismo, puede notarse que el peso para la talla está prácticamente en la media, lo anterior refleja una mayor desproporción de segmentos en este grupo de pacientes, dando la imagen de un tronco largo con relación a los miembros pélvicos.

Podría pensarse hasta este momento de la descripción, que los pacientes con el mismo padecimiento muestran un perfil similar a pesar de que todos los casos fueron esporádicos y comparados con la población general, por lo que vale la pena preguntarse: ¿Cuál es la proporcionalidad de segmentos que guarda el paciente con el testigo y no con la población general?, sobre todo en padecimientos cuyo diagnóstico diferencial resulta en ocasiones difícil de establecer, como entre Acondroplasia, Hipocondroplasia y Pseudo-

acondroplasia, así pueden observarse los perfiles para Hipoacondroplasia (Figura 7) y para Pseudoacondroplasia (Figura 8), en los cuáles se puede notar ostensiblemente que todos los parámetros de los sujetos testigos están dentro de la media, asimismo, puede notarse que el daño a talla total, talla sentado, segmento superior y segmento inferior es mayor para el paciente con Pseudoacondroplasia con relación al de Hipoacondroplasia, a pesar de que la edad de los pacientes es sensiblemente la misma, e incluso puede decirse que en el paciente con Hipoacondroplasia el daño a segmento superior es mínimo, lo cuál le dá una mejor proporción de segmentos que al paciente con Pseudoacondroplasia, pero es obvio que ambos padecimientos tienden a guardar una mejor proporción de segmentos que los pacientes con Acondroplasia (Figura 5).

La importancia de realizar perfil al paciente y a su hermano tomado como testigo, se puede notar en el caso de Pseudisostosis (Figura 9), en donde podría observarse que la mayor parte de parámetros somatométricos sigue un patrón discretamente similar al del paciente, pero obviamente la talla total, la talla sentado, el segmento superior, el segmento inferior y la relación del SS/SI están más dañados en el paciente con respecto a su control, incluso el diámetro biacromial y bicrestal son menores.

Clásicamente el síndrome de Seckel (Figura 10) se ha descrito como un tipo de enanismo proporcionado que cursa con microcefalia, y los perfiles para tres de estos pacientes, claramente exhiben poca variación, con excepción

del perímetro cefálico al cuál constituye el parámetro que causa la disarmonía dentro del perfil, pero es notorio que si bien, los diferentes parámetros guardan cierta proporcionalidad, ésta proporcionalidad está a menos tres desviaciones estandar de la media para la población general. Lo anterior se -- puede ver más claramente cuando los perfiles se ajustan por talla del paciente (Figura 11), puede observarse que el perímetro cefálico se encuentra a menos tres desviaciones estandar y esto se refleja discretamente en el parámetro de talla sentado, pero no con relación a segmento superior, conservándose se con relación a la talla total una proporción adecuada del SS/SI.

Es curioso observar que el perfil para los pacientes con Silver-Russel (Figura 12) cuya talla baja al igual que la de los pacientes con síndrome de ---- Seckel, se atribuye ser de origen prenatal, los perfiles muestran cierto parecido entre sí, con excepción de que el perímetro cefálico del síndrome de Silver-Russell mantiene más armonía con el resto de parámetros, lo cual se refleja mucho mejor al ajustar por talla el perfil somatométrico de estos pacientes (Figura 13). Es de hacer notar que como se señaló en material y métodos, el lado medido fué el izquierdo, sin embargo, el segmento inferior y la talla total en estos pacientes se tomaron con la corrección ortopédica -- usada.

Una vez más en este momento de la descripción pueden surgir dos preguntas; ¿ Cuál es el comportamiento del perfil en casos familiares en relación con la población general? y ¿ Cuál es su comportamiento en relación con la -

población general y con un testigo familiar sano?, por ejemplo, para Exostosis Múltiple (Figura 14) los cuatro sujetos afectados de diferente sexo y edad muestran un perfil similar, el cual refleja cierta proporcionalidad de segmentos, pero por debajo de la media para la población general, pero no olvidemos que los cuatro individuos afectados pertenecen a la misma familia. Un comportamiento similar y en forma familiar puede observarse para los cuatro pacientes con Discondrosteosis (Figura 15), en donde incluso el perfil refleja el grado de daño que puede llegar a causar el padecimiento, ya que el padre afectado tiene 38 años de edad, asimismo, es importante subrayar que no solo con respecto a la población general existe desproporción de segmentos en estos pacientes, ya que si los comparamos con el perfil de la hermana sana (de 10 años) la moderada desproporción para este padecimiento se hace evidente.

La comparación de los perfiles de dos pacientes con síndrome de Turner (Figura 16) con el perfil de un paciente con síndrome de Noonan (Figura 17) refleja gran similitud en cuanto a los segmentos afectados en uno y otro padecimiento. El único parámetro que aparentemente es distinto en el paciente con síndrome de Noonan con respecto a los pacientes Turner es el del diámetro bicrestal. Puede observarse que su hermano muestra rasgos similares pero el paciente está obviamente más afectado. En cambio es notorio que el perfil de las pacientes con síndrome de Turner es bastante similar entre ellas en todos los parámetros.

Mucopolisacaridos en orina de 24 horas

La excreción de mucopolisacaridos en orina colectada de 24 horas unicamente fué anormal en los casos de mucopolisacaridosis (Tipo II y IV) lo que apoyó el diagnóstico, en el resto de pacientes su determinación se consideró normal o negativa.

Carlotipo

Sólo se practico en las pacientes con síndrome de Turner y en el paciente con síndrome de Noonan, describiéndose para la Turner como 45,XO y para el de Noonan como 46,XY

Edad Osea

En la tabla 4 pueden observarse los resultados obtenidos entre los pacientes y sus testigos en lo concerniente a edad cronológica y edad osea. En términos generales puede decirse que los pacientes exhibieron una edad ósea retrasada, que osciló alrededor de los 28 meses; mientras que en el grupo testigo practicamente no existieron diferencias, ya que la edad ósea estuvo acorde con la cronológica.

TABLA 1

TALLA FINAL PARA ALGUNAS
DISPLASIAS OSEAS

ACONDROPLASIA	MUJERES: 124 [±] 5,9 CM HOMBRES: 131 [±] 5,6 CM
HIPOACONDROPLASIA	VARIA DE 132 CM A 147 CM
PSEUDOACONDROPLASIA	VARIA DE 82 CM A 130 CM
DISCONDROSTEOSIS	VARIA DE 135 CM A NORMAL
EXOSTOSIS MÚLTIPLE	HOMBRES: 169 CM MUJERES: 159 CM
ENFERMEDAD DE MORQUIO	120 CM
PICNODISOSTOSIS	VARIA DE 130 A 150 CM

Spranger, J.W., et al, 1974

TABLA 2

TALLA TOTAL CORREGIDA POR EDAD DEL
GRUPO TESTIGO

DIAGNOSTICO	EDAD		SEXO		D.E. TESTIGO		D.E. PACIENTE	TALLA CORREGIDA
	P.	T	F	M	Z	X	S	
1. HIPOACONDROPLASIA	8.10	10.9		X	+ 0.12	129,2	4.95	129.79
2. SILVER-RUSSELL	8.11	3.11		X	- .09	130,4	5.02	129.94
3. ACONDROPLASIA	1.11	18.0	X		+ .59	85,2	2.95	86.94
4. ACONDROPLASIA	1.8	11.3		X	- .96	83,8	2.64	81.26
5. TURNER	12.0	5.3	X		- .51	149,5	6.97	145.94
6. SILVER-RUSSELL	7.10	9.6	X		- .83	123,4	5.22	119.06
7. SILVER-RUSSELL	6.11	5.8		X	- .97	119,5	4.30	115.32
8. PSEUDOACONDROPLASIA	7.3	8.10	X		- .13	120,9	5.02	120.24
9. MPS IV	9.7	8.3	X		+ .69	132,7	5.65	136.59
10. MPS IV	12.10	6.4	X		- .90	153,7	6.85	147.53
11. NOONAN	6.9	4.10		X	- 1.21	118,0	4.20	112.91
12. FICNODISOSTOSIS	16.6	19.7		X	- 1.78	171.1	7.19	158.30
13. TURNER	16.3	18.1	X		+ .55	159,8	7.08	163.69
14. DISCONDROSTEOSIS	4.3	10.3	X		- .08	106,2	4.15	105.86
15. MPS IV	4.3	6.1		X	- 2.24	102,8	3.42	95.13
16. ACONDROPLASIA	2/12	1.4	X		- .77	56,7	2.15	55.04
17. SECKEL	6.1	8.0	X		+ .71	113,6	4.32	116.66

P = paciente

T = testigo

D.E. = Desviación est andar

TABLA 3
 DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>HERENCIA</u>	<u>NO DE CASOS</u>
ENFERMEDAD DE MORQUIO	AUTOSOMICO RECESIVO	5
SINDROME DE SECKEL	AUTOSOMICO RECESIVO	3
SINDROME DE SILVER-RUSSEL	AUTOSOMICO RECESIVO	3
ACONDROPLASIA	AUTOSOMICO DOMINANTE	4
ENFERMEDAD DE HUNTER	RECESIVO LIGADO AL X	2
SINDROME DE TURNER	45 XO (CROMOSOMOPATIA)	2
PICNODISOSTOSIS	AUTOSOMICO RECESIVO	1
PSEUDOACONDROPLASIA	AUTOSOMICO DOMINANTE	1
HIPOACONDROPLASIA	AUTOSOMICO DOMINANTE	1
SINDROME DE NOONAN	AUTOSOMICO DOMINANTE	1
DISCONDROSTEOSIS	AUTOSOMICO DOMINANTE	4
EXOSTOSIS MULTIPLE	AUTOSOMICO DOMINANTE	4
		T = 31

TABLA 4

EDADES OSEAS DE PACIENTES Y TESTIGOS

DIAGNOSTICO	EDAD	EDAD	DIFERENCIA	EDAD	EDAD	DIFERENCIA
	CRONOLOGICA	OSEA	DE EDADES	CRONOLOGICA	OSEA	DE EDADES
	P A C I E N T E			T E S T I G O		
1. HIPOACONDROPLASIA	8,10	7,0	- 1,10	10,9	10,9	0
2. SILVER-RUSSELL	8,11	5	- 3,11	3,11	3,0	-0,11
3. ACONDROPLASIA	1,11	1,0	- 0,11	18,0	18,0	0
4. ACONDROPLASIA	1,8	0,8	- 1,00	11,3	11,0	-0,3
5. TURNER	12,0	12,0	0	5,3	6,0	+1,3
6. SILVER-RUSSELL	7,10	5,0	- 2,00	9,6	9,6	0
7. SILVER-RUSSELL	6,11	4,0	- 2,11	5,8	5,0	-0,8
8. PSEUDOACONDROPLASIA	7,3	3,0	- 4,3	8,10	8,10	0
9. MPS IV	9,7	8,6	- 1,1	8,3	8,3	0
10. MPS IV	12,10	8,0	- 4,10	6,4	6,4	0
11. NOONAN	6,9	3,0	- 6,9	4,10	4,10	0
12. PICNODISOSTOSIS	16,6	12,0	- 4,6	19,7	19,7	0
13. TURNER	16,3	13,0	- 3,3	18,1	18,1	0
14. DISCONDROSTEOSIS	4,3	4,0	- 0,3	10,3	10,3	0
15. MPS IV	4,3	2,0	- 2,3	6,1	5,0	-1,1
16. ACONDROPLASIA	2/12	2/12	0,	1,4	1,4	0
17. SECKEL	6,1	6,1	0,	8,0	10,0	+2,0

TALLA-EDAD

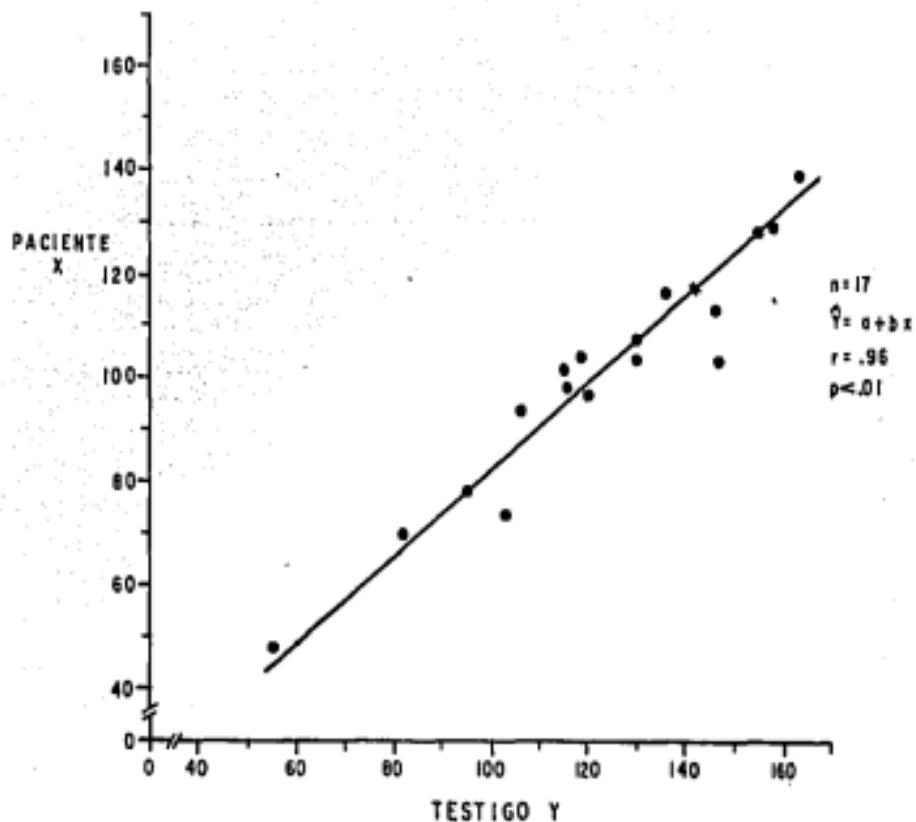


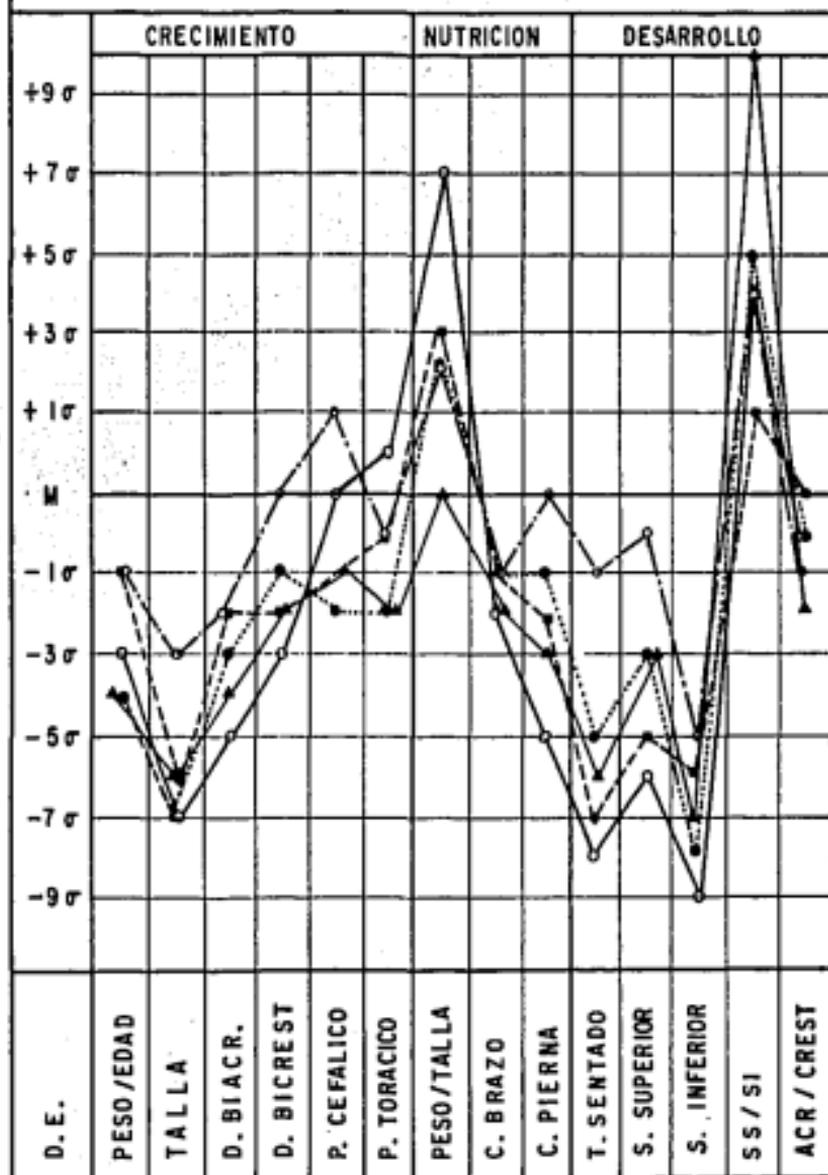
FIGURA 1

PERFIL SOMATOMETRICO

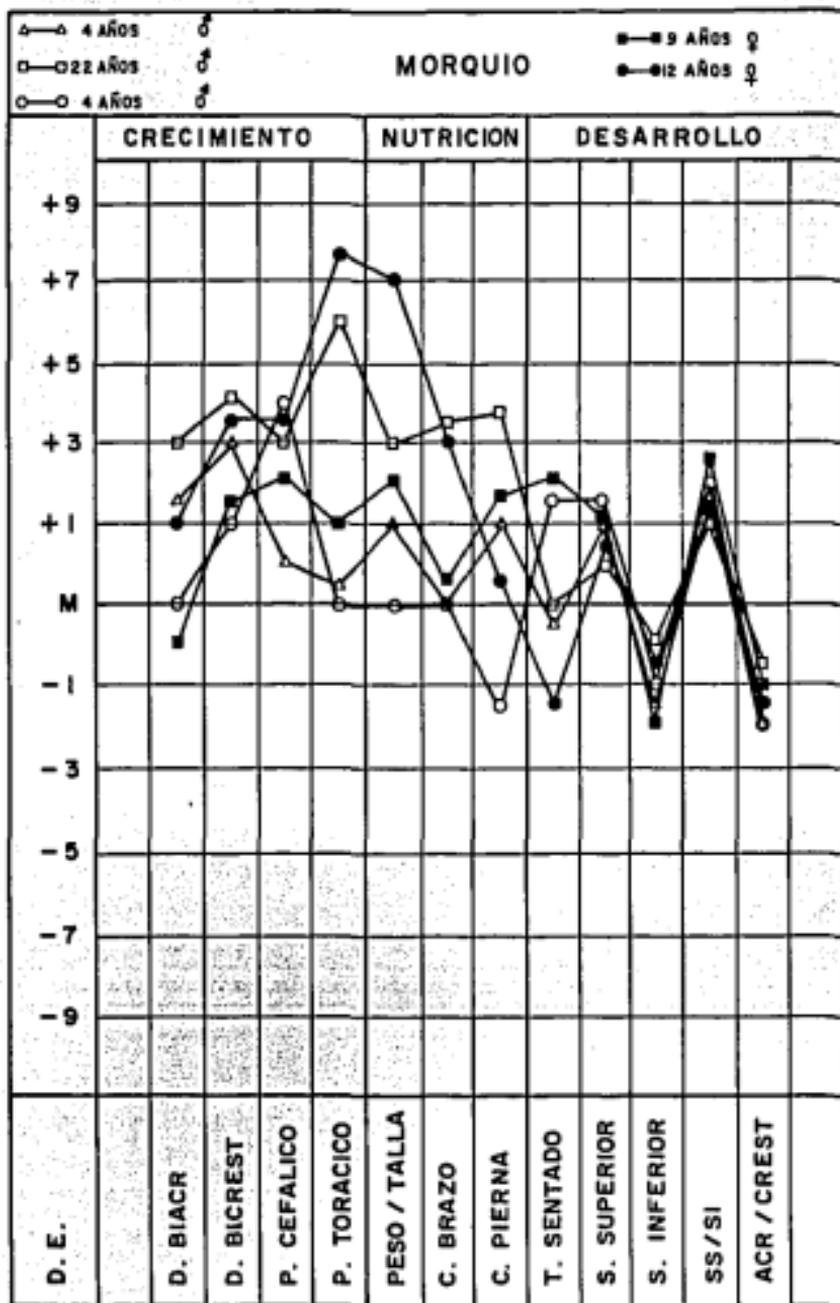
MORQUIO

●---● 4 AÑOS ♂
 ○---○ 22 AÑOS ♂
 ▲---▲ 4 AÑOS ♀

○---○ 9 AÑOS ♀
 ○---○ 12 AÑOS ♀



PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA TALLA

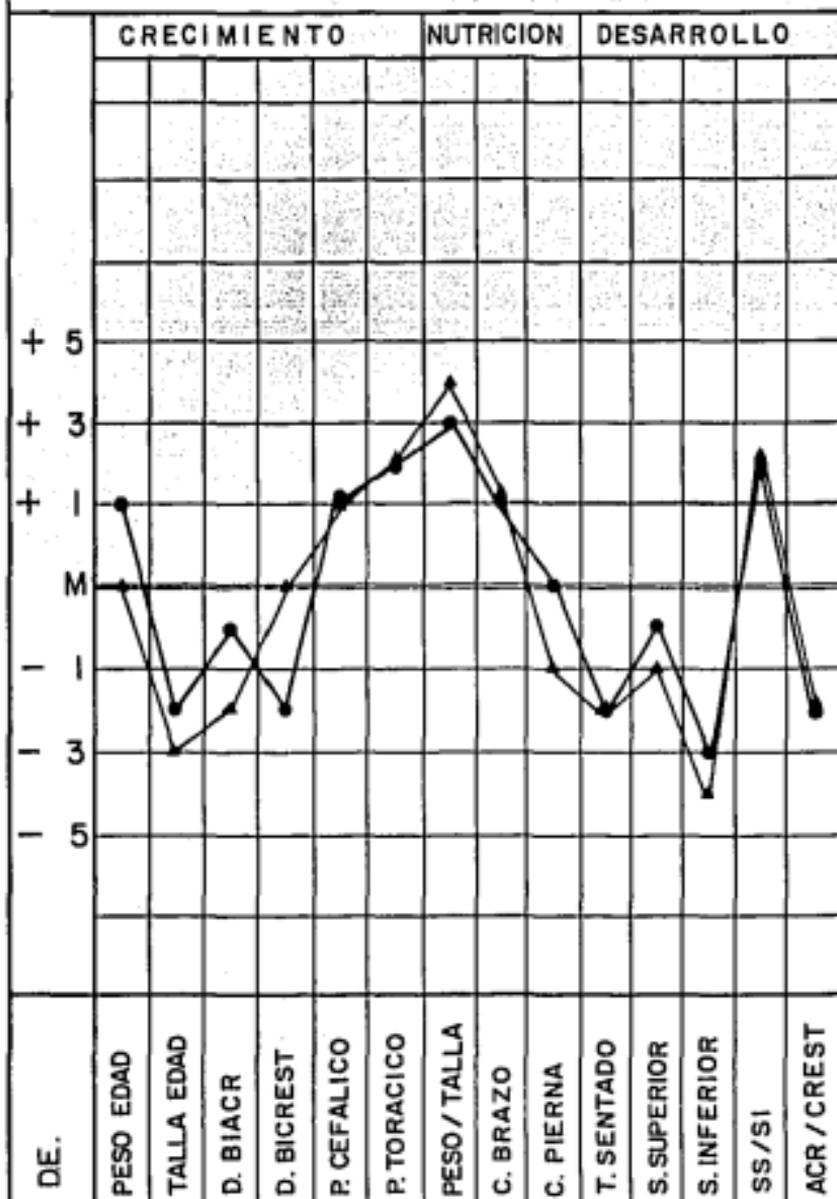


PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA EDAD

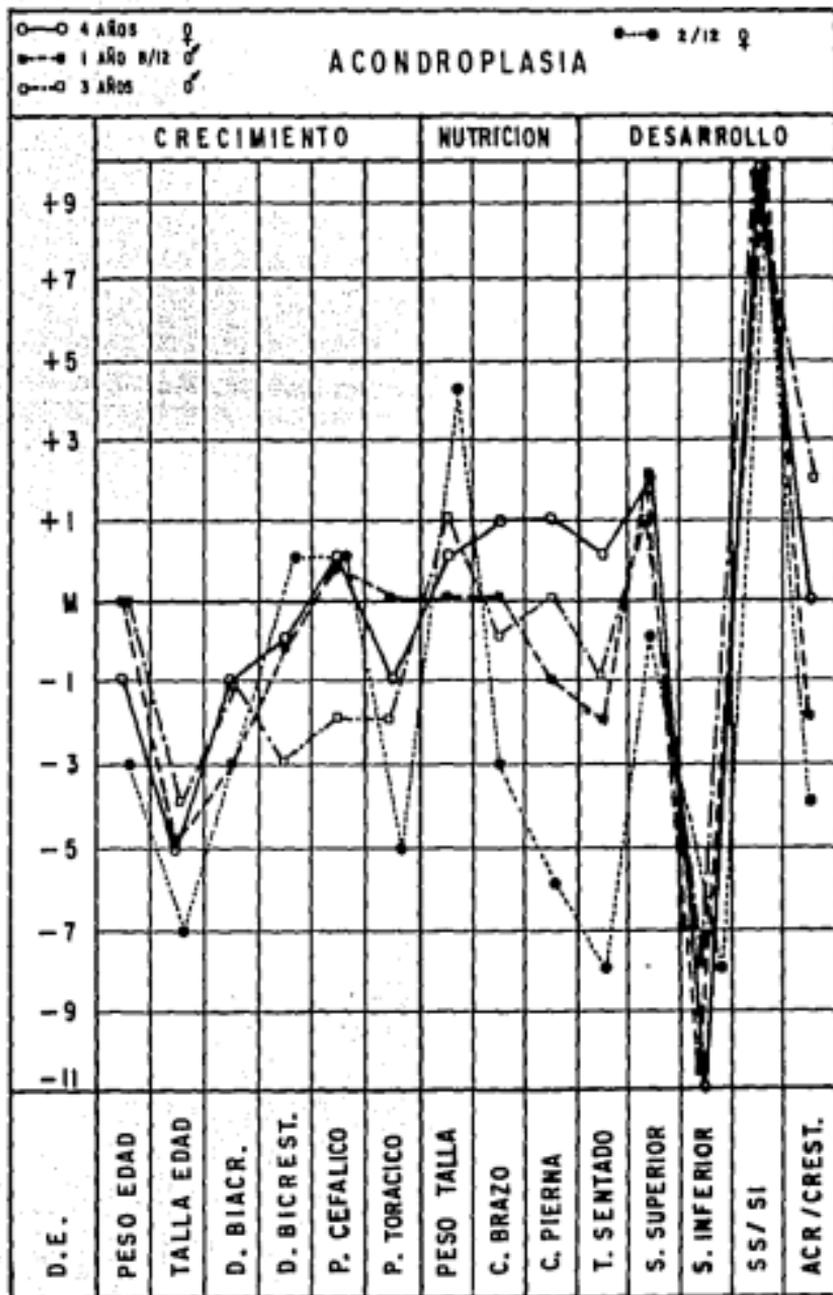
▲ 8 AÑOS 8/12 ♂

● 3 AÑOS 10/12 ♂

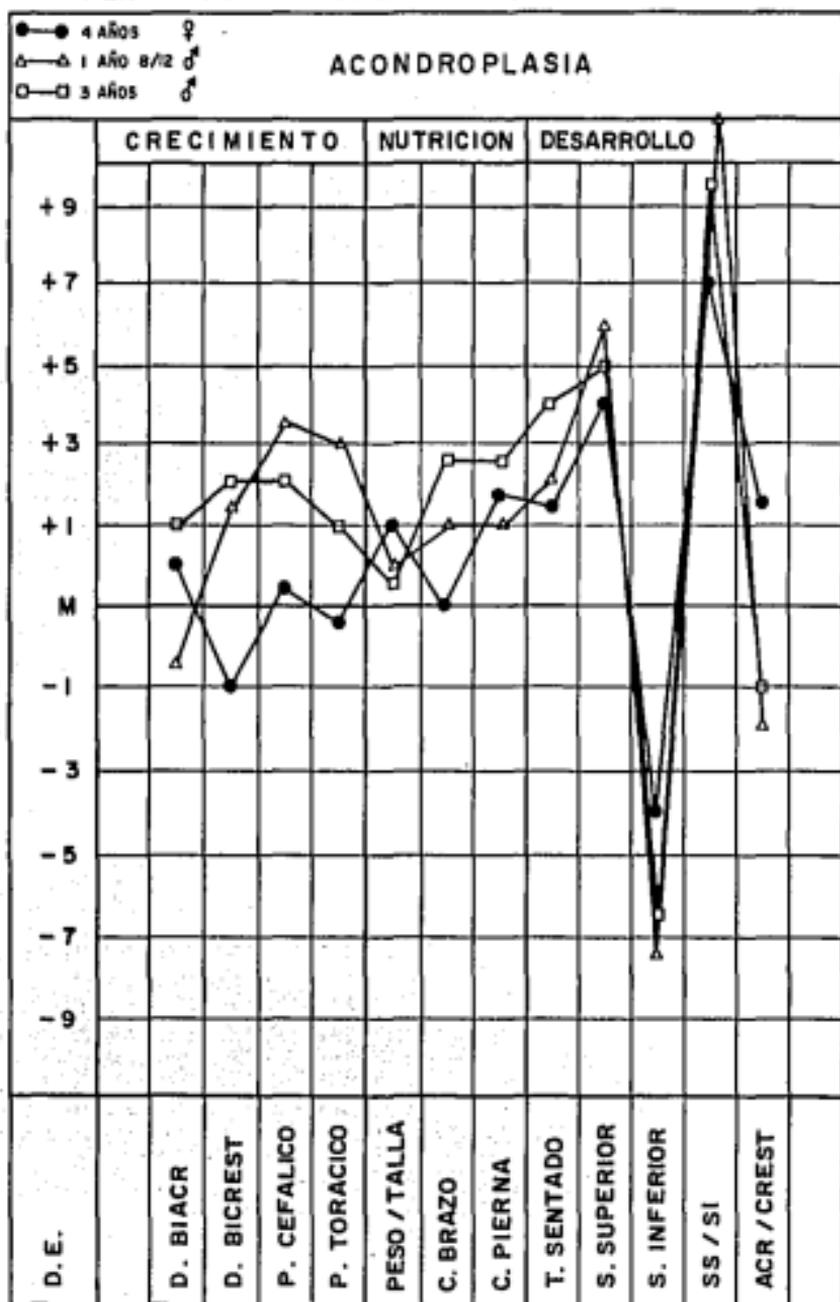
SINDROME DE HUNTER



PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA EDAD



PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA TALLA

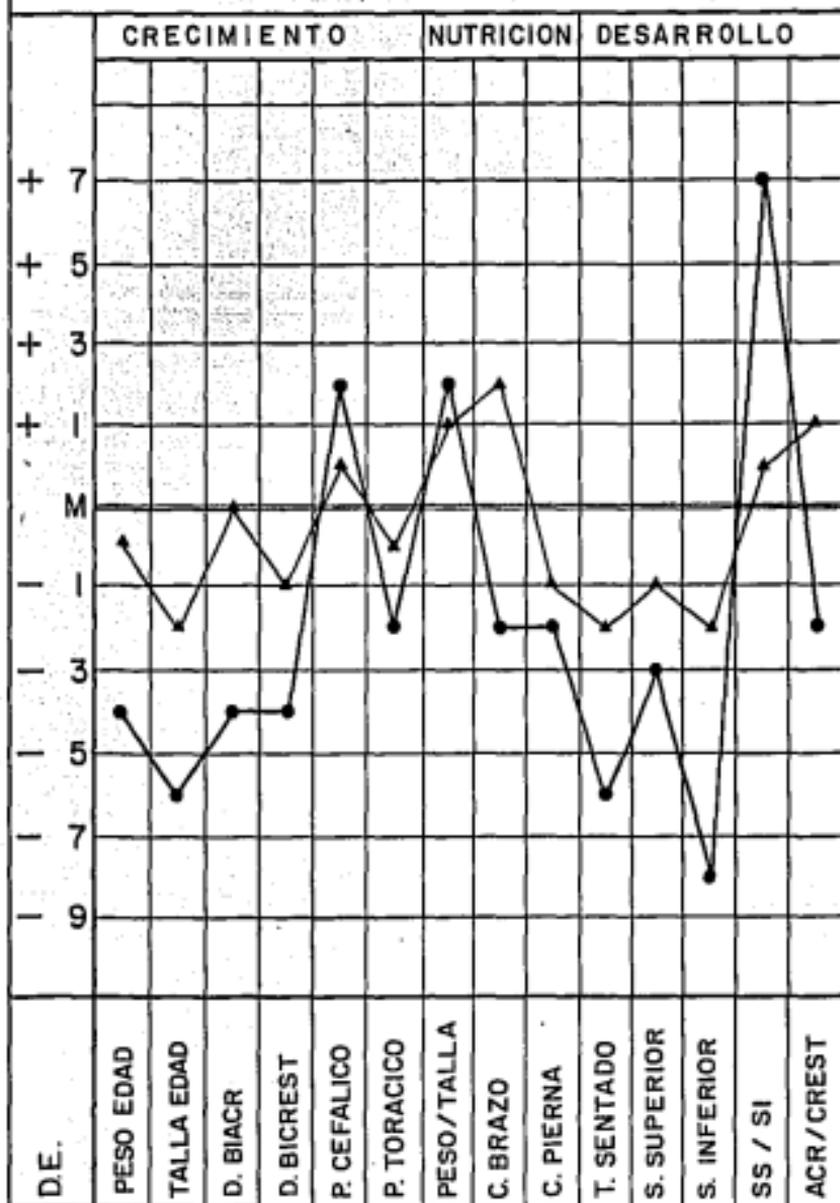


PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA EDAD

● 16 AÑOS 6/12 ♂

▲ 19 AÑOS 7/12 ♂

PICNODISOSTOSIS



PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA EDAD

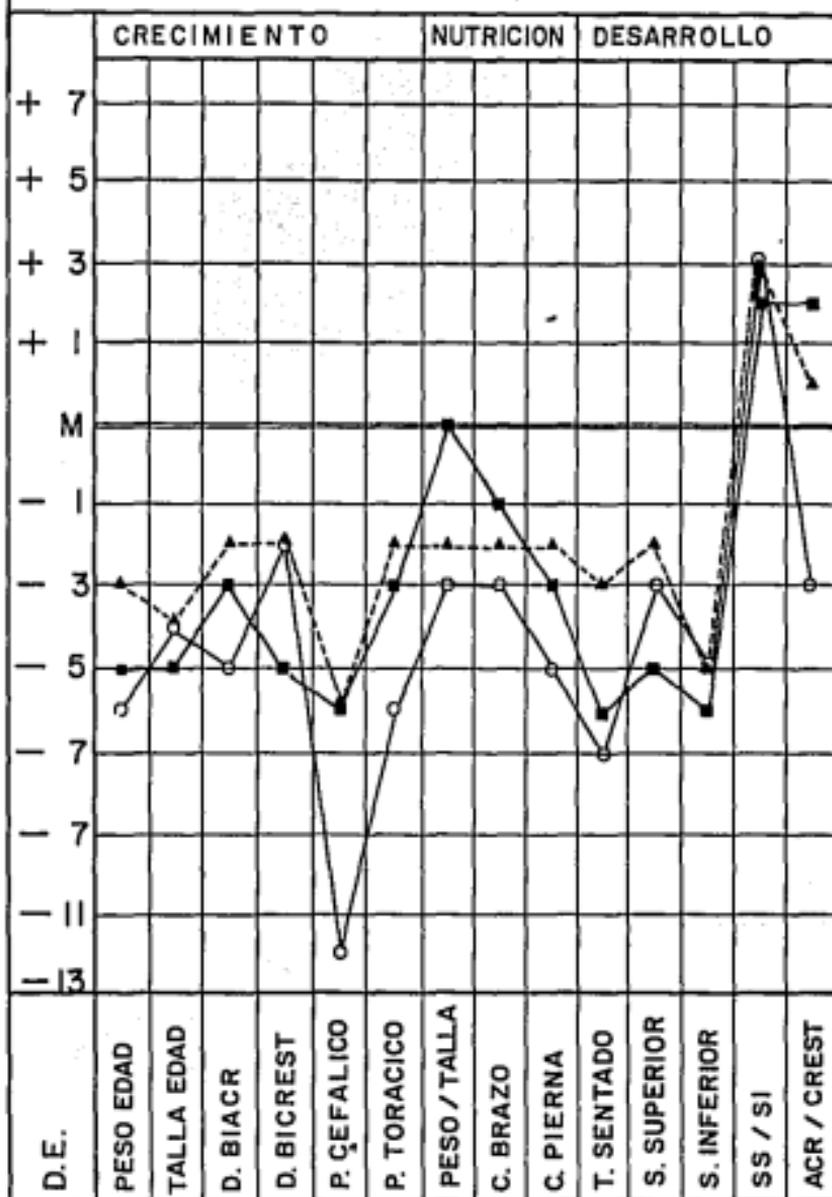
○ 8/12 ♂

▲ 6 AÑOS 1/2 ♀

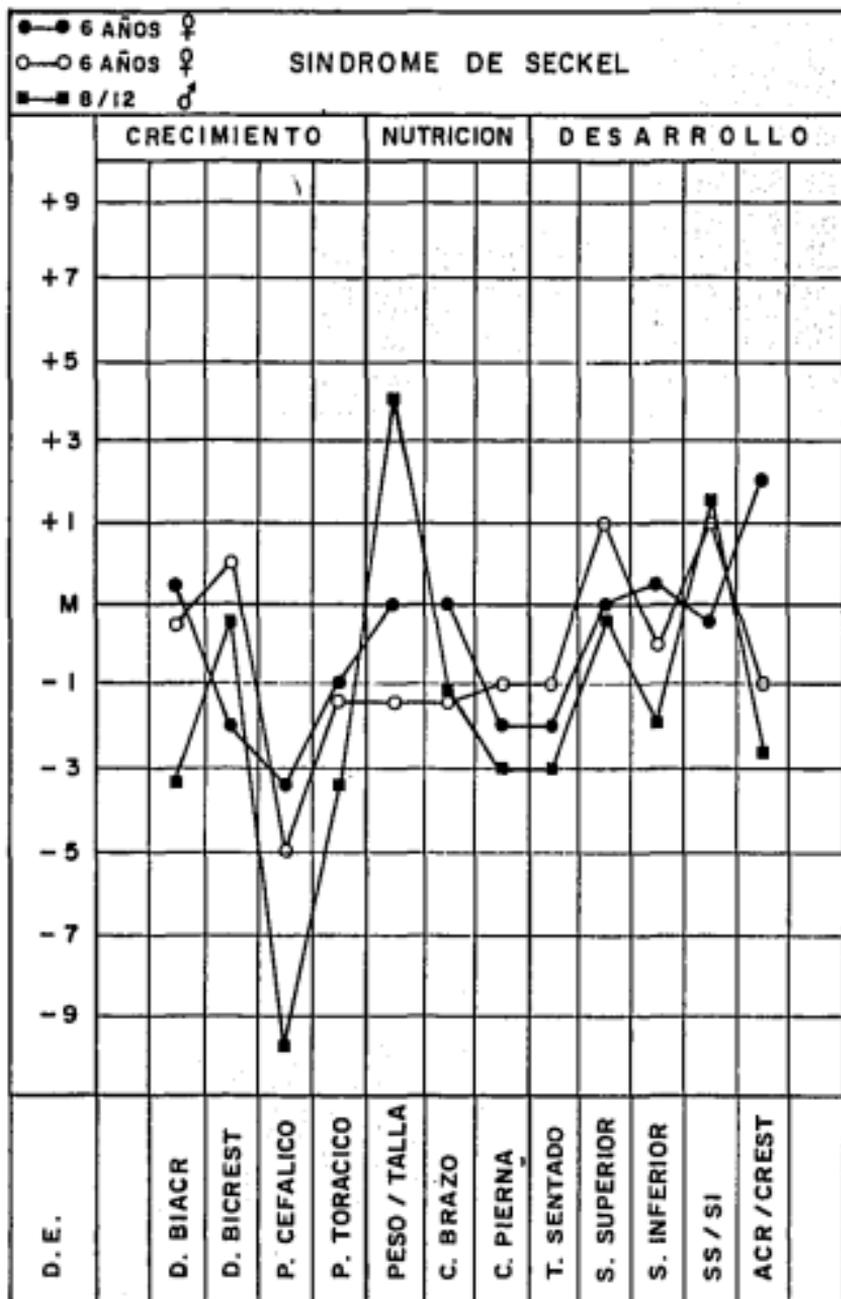
SINDROME DE SECKEL

■ 6 AÑOS ♀

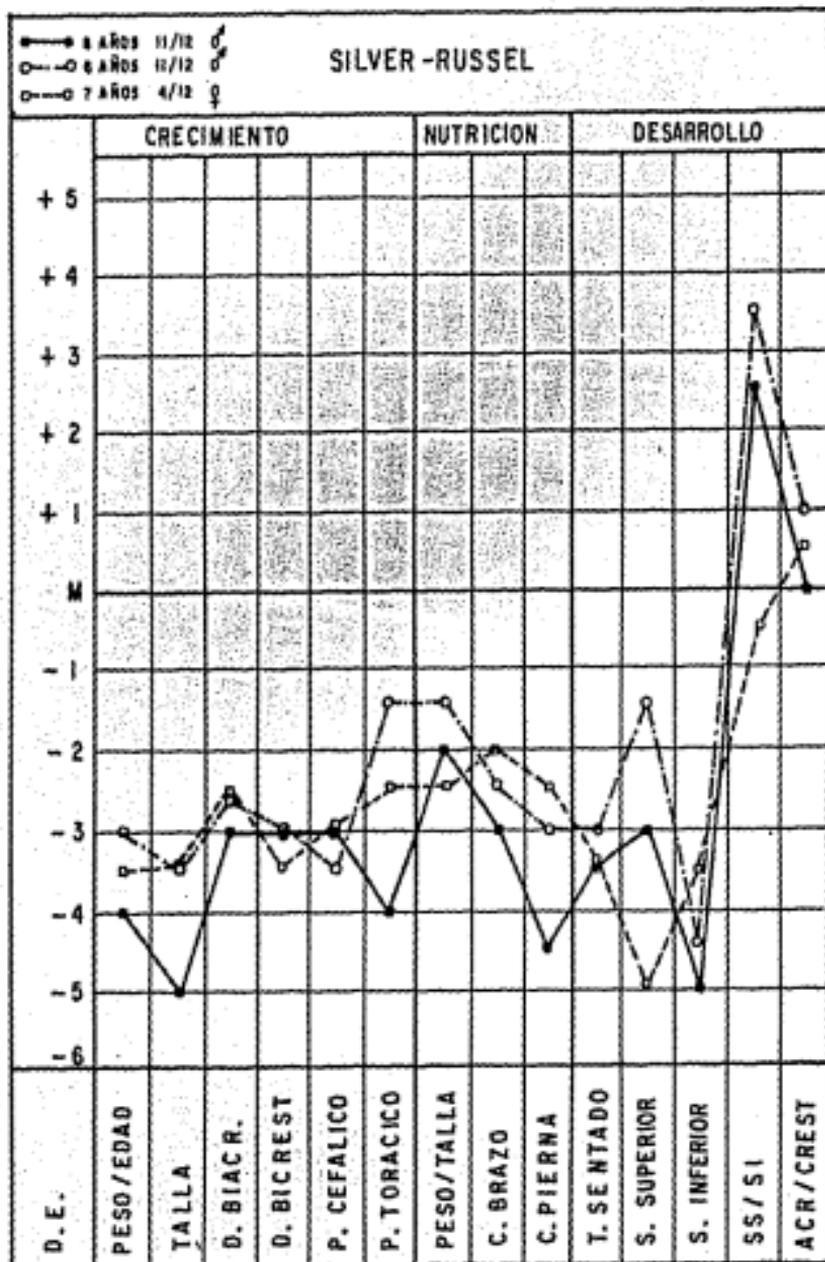
♀



PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA TALLA



PERFIL SOMATOMETRICO



PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA EDAD

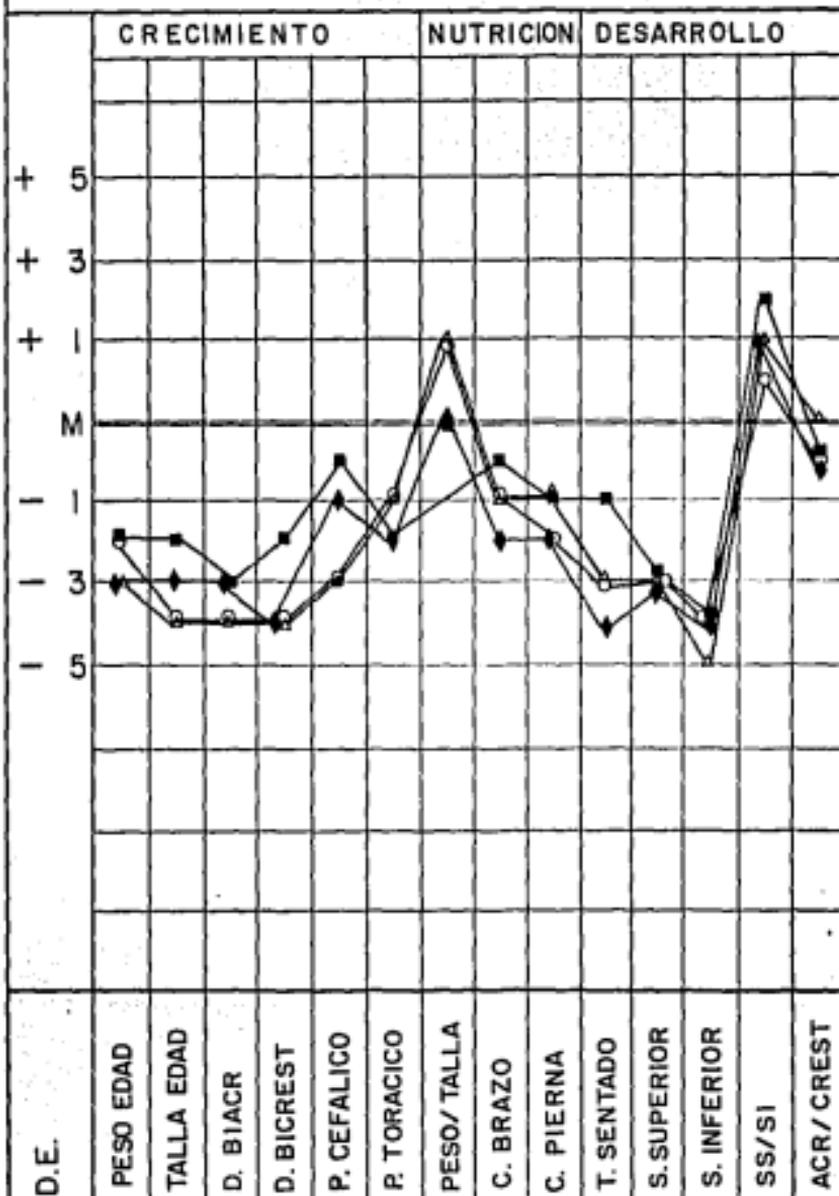
◆ 12 AÑOS 10/12 ♀

■ 7 AÑOS ♀

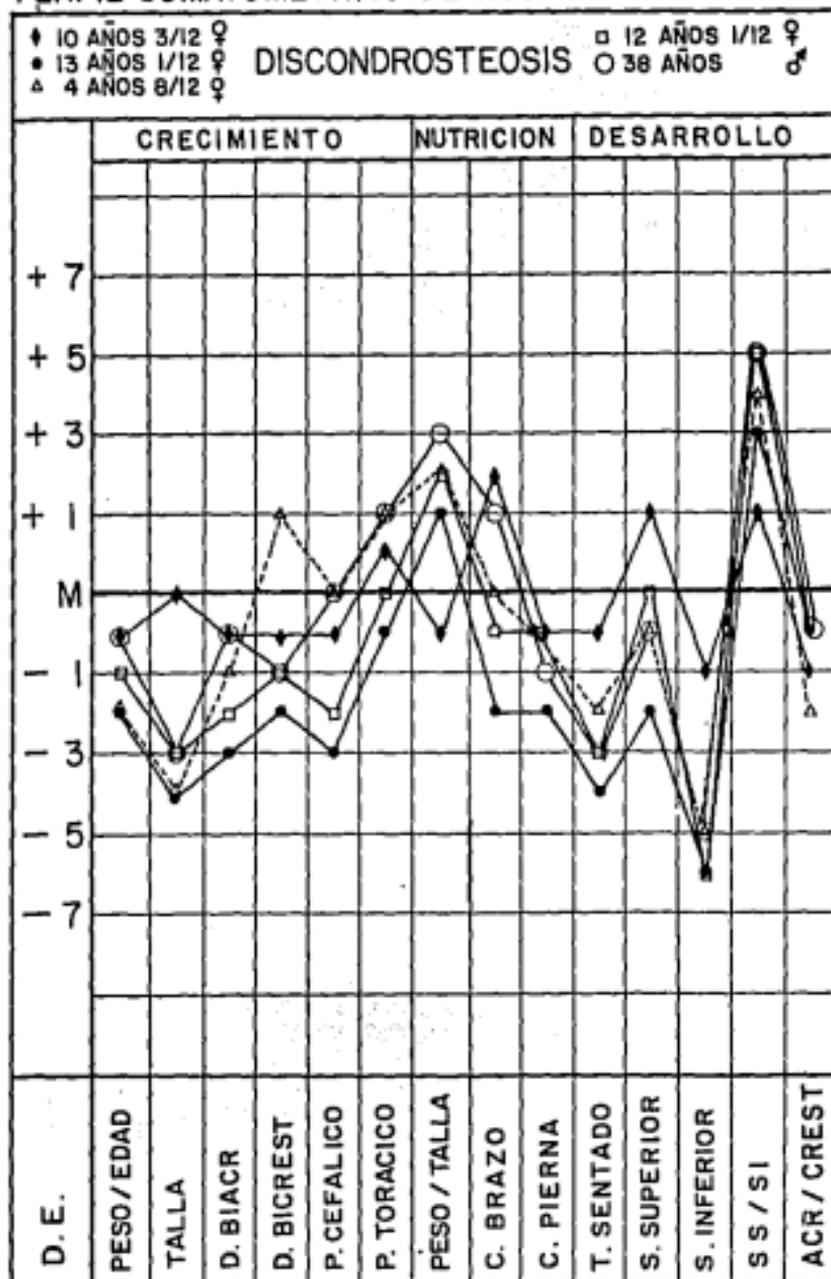
EXOSTOSIS MULTIPLE

○ 12 AÑOS 10/12 ♀

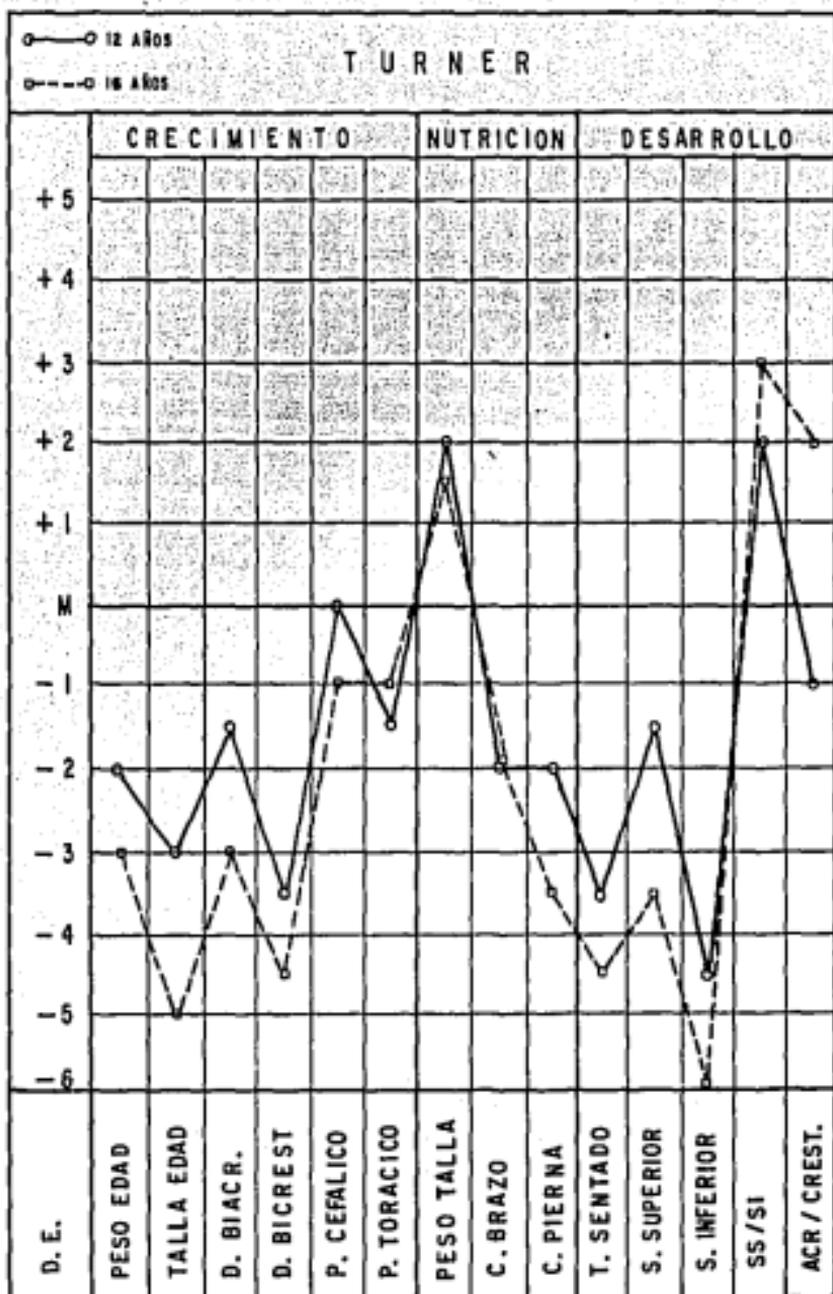
△ 14 AÑOS 6/12 ♂



PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA EDAD



PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA EDAD



7. DISCUSION

Si se asume por un lado, que un sujeto sigue una velocidad de crecimiento que le es característica (11), y por otro, que el control más adecuado para un sujeto con talla baja genéticamente determinada, dada la carencia de curvas de crecimiento para este tipo de pacientes, lo constituye su hermano mayor o menor pero del mismo sexo, entonces, el hallazgo de una correlación positiva de 0,96 para la talla entre el sujeto problema y el testigo (Figura 1), permite inferir, que la talla final de un sujeto afectado, estará influenciada por el efecto aditivo de los genes, es decir, la talla de los padres influirá en la heredabilidad de la talla final del paciente. Este hallazgo es importante tenerlo presente, sobre todo en la evaluación del paciente con talla baja genéticamente determinada, ya que tiene implicaciones de tipo pronóstico.

Si se observan nuevamente los perfiles somatométricos, se pueden desprender varios hechos interesantes.

Como por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Morquio (Figura 2), como es sabido éste tipo de mucopolisacaridosis no cursa con retraso mental y es notorio observar como el perímetro cefálico no está dañado, por otro lado, -- estos pacientes sufren importante daño a columna y así lo refleja el perfil al observar el parámetro talla sentado, aunque con aparente menor participación del segmento superior, lo cual es explicable ya que el daño es a columna y no a cráneo. Otro hecho interesante resulta al seguir el perfil de las dos --

pacientes del sexo femenino, una de 12 años y otra de 9 años y con la misma enfermedad, aunque la diferencia de edades es mínima, el daño es bastante más severo en la primera que en la segunda, por ejemplo; en la niña de 12 años, la talla está más afectada, pero a expensas del parámetro talla sentado, lo cual nos refleja un mayor daño a columna que en la paciente de 9 años.

Ahora bien, si observamos el perfil de acuerdo a la talla, (Figura 3) en primer lugar encontramos la explicación del macrocráneo aparente y característico de la enfermedad, notando además como la desproporción del SS/SI persistirá, pero no tan importante como cuando se examina el perfil por edad. O como en el caso del perfil de los pacientes con Acondroplasia (Figura 5), en el que resalta de inmediato un perfil distinto al anterior, pero similar entre ellos, en donde se puede apreciar como el perímetro cefálico gira en torno a la media, y así ese macrocráneo característico de esta entidad, en ausencia de signos de hidrocefalia es subjetivo; por otra parte, el "tronco -- largo" del acondroplásico no es sino el resultado del menor daño al segmento superior y talla sentado que al segmento inferior quien más sufre el defecto genético; aún a pesar de llevar el perfil de acuerdo a su talla --- (Figura 6) la desproporcionalidad del SS/SI persistirá en forma notable, apreciándose además como el perímetro cefálico se aleja por arriba de la media, explicando mejor el origen del "macrocráneo" aparente. Ahora si se comparan los perfiles de estos pacientes con el perfil de Hipoacondroplasia ----

(Figura 7) y con el perfil de Pseudocondroplasia (Figura 8), se observa que el común denominador de estas tres entidades lo constituye una talla baja dramática y a expensas fundamentalmente del segmento inferior, sin embargo, como puede verse para el caso de Acondroplasia hay poco daño al parámetro talla sentado con un segmento superior prácticamente normal, en el paciente con Hipocondroplasia, además de estar a menos una desviación estándar - el parámetro talla sentado, existe el mismo grado de daño para el segmento superior y el papel que juega el segmento inferior no es tan importante como en Acondroplasia, ocasionando una relación de segmentos alterada, pero en forma menos espectacular, lo que le vale el nombre de Hipocondroplasia. - En el paciente con Pseudocondroplasia, el defecto genético incluye al parámetro talla sentado en forma notable, asimismo el segmento superior también sufre este defecto, y no se diga del inferior, lo que trae como consecuencia una desproporcionalidad de la relación SS/SI. De lo dicho hasta aquí se desprende que cada uno de estos padecimientos (Acondroplasia, Hipocondroplasia y Pseudocondroplasia) tienen sus propias peculiaridades y sí clínicamente estas distinciones son posibles, el perfil somatométrico corrobora estas observaciones, de ahí la utilidad para este tipo de displasias óseas.

Al referirnos al perfil somatométrico de un paciente con Picnodisostosis y - teniendo como testigo a su hermano mayor del mismo sexo (figura 9), hay dos hechos que de inmediato llaman la atención, el primero, que el perfil del -- testigo se ubica cercano a la media, y el segundo, que existe un paralelismo

mo notable entre el paciente y su hermano, claro los parámetros del primero más alejados de la media por el defecto genético. Esta observación interesante traduce un componente genético de heredabilidad e influencia ambiental en los parámetros somatométricos del perfil, y deben investigarse con -- fines de asesoramiento.

En los casos de enanismo de origen prenatal, como en el síndrome de Seckel (Figura 10) y síndrome de Silver-Russel (Figura 12), el estudio somatométrico nos indica por que es que son proporcionados, ya que si de primera intención estos son graficados de acuerdo a su edad, observaremos para los casos de síndrome de Seckel, que aparentemente existe cierta desproporción -- de segmentos corporales con un perímetro cefálico impresionantemente deñdo, sin embargo, al graficarlos de acuerdo a su talla (Figura 11), observaremos que tal desproporción desaparece, aún cuando el perímetro cefálico permaneco seriamente afectado. Exactamente la misma observación es válida -- para Silver-Russel en lo referente a proporcionalidad y mejor armonía de sus parámetros somatométricos al ser llevado el perfil por talla (Figura 13).

Ahora, cuando se grafica la displasia ósea en forma familiar y en donde todos los individuos presentan la enfermedad, como en el caso de Exostosis Múltiple (Figura 14), se puede apreciar como el curso de la displasia es -- muy homogéneo, a pesar de existir sujetos de sexos y edades diferentes; -- pero es aquí cuando surgen dos preguntas, ¿ Es el padecimiento per se el --

que ocasiona el perfil tan característico?, o ¿Es un patrón de heredabilidad familiar el que explica mejor todo esto? Es posible que el siguiente grupo aclare esta interrogante, ya que en el perfil somatométrico familiar de Discondrosteosis (Figura 15) observamos nuevamente un grupo familiar afectado, excepto una niña de 10 años de edad que está sana, y en donde se puede entonces apreciar, que en forma similar al perfil anterior, como esta displasia ósea afecta los diferentes segmentos somatométricos también en forma homogénea, y por otra parte, al compararlos con la hermana sana, notamos la similitud del perfil con el resto de los hermanos, sólo que en ella, en torno a la media, de donde se desprende entonces que la peculiaridad del perfil lo brinda por un lado, el defecto genético mismo, y por otro, la heredabilidad para los diferentes parámetros somatométricos.

En las pacientes con síndrome de Turner (Figura 16) destaca el hecho de que presenten un perfil muy similar entre ellas y muy diferente de los presentados anteriormente; lo observado para este caso concuerda con lo descrito previamente en la literatura (3) en el sentido de que, cuando el perfil se correlacionó con edad cronológica, prácticamente todos los parámetros se observaron significativamente por debajo de la media, pero cuando la correlación fue con talla, se observó que la desproporción era menos acentuada, estableciéndose una mejor armonía entre todos los parámetros.

Finalmente, al observar el perfil de un paciente con síndrome de Noonan y su testigo (Figura 17) es notable también observar el paralelismo que existe --

entre los diferentes parámetros somatométricos del paciente y su testigo, - este puede ser un buen ejemplo del efecto de los genes aditivos. Por otro lado, clásicamente el síndrome de Noonan se describe clínicamente como el fenotipo de un paciente con síndrome de Turner pero con complemento cromosómico normal, y resulta interesante el hecho de que presenten un perfil somatométrico muy semejante estos dos padecimientos.

Por otra parte, existen gráficas que evalúan la velocidad de crecimiento de algunas displasias óseas, y hasta el momento se conocen para acondroplasia (20), pseudocondroplasia, enanismo diastrófico y displasia epifisial congénita (12), sin embargo, estas curvas deben consultarse con cautela, - ya que tienen algunos inconvenientes, como es el hecho de haber sido construidas con datos retrospectivos, y con pacientes norteamericanos, por lo que no pueden ser válidas en pacientes de nuestro medio; ya que es conocido que existen variaciones para la talla final de población a población. Por lo expresado anteriormente, la valoración longitudinal del paciente con una displasia ósea, deberá realizarse, ya sea con este tipo de curvas pero hechas con datos prospectivos y con pacientes de nuestro medio, o bien, mediante el perfil somatométrico, pero utilizándolo en forma longitudinal, ya que éste nos permitirá rápidamente comparar al paciente con la población general, identificar su proporcionalidad o desproporcionalidad de la talla dada, es decir, conocer cuáles son los segmentos corporales que están afectados tanto por edad como por sexo, asimismo, conoceremos en forma gráfica

el curso del padecimiento, lo que nos permitirá emitir un pronóstico más preciso y finalmente la posibilidad de examinar la heterogeneidad para cada una de éstas displasias óseas.

Los perfiles somatométricos mostrados en el presente trabajo, revelan claramente: 1. como cada padecimiento tiene un patrón de crecimiento y desarrollo físico que le es característico, 2. permiten a su vez examinar heterogeneidad genética, y 3. distingue enfermedades diferentes cuando estas son comperadas, por ejemplo; las curvas que describen la talla media en diferentes edades de pacientes con acondroplasia y de pacientes con enfermedad de Morquio pueden ser muy similares, pero la forma de dichas gráficas entre estos dos padecimientos difieren notablemente. De esta forma, es posible elaborar gráficas que proporcionen "perfiles normales" por sexo y edad, mediante las cuales, los individuos afectados con alguna de éstas enfermedades, puedan ser comparados.

El saber que un niño está creciendo dentro del "rango de normalidad" para su condición, tranquilizará en cierta medida a los padres y a los pacientes, -- por otro lado, si la talla del sujeto afectado difiere considerablemente del perfil somatométrico esperado, es posible que otros factores estén interfiriendo con su crecimiento, por lo que ésta probabilidad deberá ser explorada.

Por último, es necesario mencionar la utilidad de ampliar el perfil somatométrico, obteniendo los valores normales de los diferentes segmentos corporales por edad y sexo, ya que esto enriquece la información obtenida del paciente y da más datos precisos sobre su proporcionalidad.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Carter, D.D.: Genetics. En: Davis, J.A. y Dobbing, J. (eds), Scientific Foundation of Paediatrics, William Heinemann Medical Books, LTD, -- London, 1974, pp 1-21
2. Lehninger, A.L.: Biochemistry. Worth Publishers, Inc., 1970, pp 381
3. Ramos, R.M., Rostenberg, I., y Armenderes, S.: Somatometric profile in patients with Turner Syndrome. Rev. Invest. Clin (Méx) 28: 219-223, 1976.
4. Herrmann, J., Gilbert, E.F. y Optiz, J.M: Dysplasia, malformations and cancer, specially with respect to the Wiedemann-Beckwith Syndrome. En: Nichols, W.W. y Murphy, D.G. (eds). Regulation of cell proliferation and differentiation. Plenum Press, New York, Vol. I, 1975, pp 1-64
5. Spranger, J.W., Langer, L.O., y Wiedemann, H.R.: Bone dysplasias an Atlas of constitutional disorders of skeletal development, W.B. --- Saunders Co., Philadelphia, 1974
6. Brown, M.S. y Goldstein, J.L.: New directions in human biochemical genetics; understanding the manifestations of receptor deficiency states. En: Steinberg, A.G., Beam, AG., Motulsky, A.G. y Childs, B. (Eds) - Progress in Medical Genetics, W.B. Saunders, CO., Philadelphia, Vol.I, 1975 pp 61-85

7. Mc Kusick, V.A.: Hereditary disorders of connective tissue, The C.V. Mosby, Co., St. Louis, 1972. pp 740-856
8. Smith, D.W.: Undergrowth disorders. En: Nichols, W.W, y Murphy, D.G. (Eds.) Regulation of cell proliferation and differentiation. ----- Plenum Press, New York, vol. 1, 1975, pp. 81-85
9. Bailey, J.A.: Disproportionate short stature, W.B. Saunders Co., --- Philadelphia, 1973
10. Scott, C.I.: The genetics of short stature. En: Steinberg, A.G. y Beam, A.G. (Eds.). Progress in medical genetics. Grune and Stratton, New -- York, 1972, pp 243-299
11. Rimoin, D.L. y Horton, W.A.: Short stature, Part I, J. Pediatr. ----- 92: 523-528 , 1978.
12. Horton, W.A., Hall, J.G., Scott, C.I., Pyeritz, R.E. y Rimoin, D.L.: Standard Growth curves for height for Diastrophic Dysplasia, Spondylo-epiphyseal Dysplasia congenita and Pseudoachondroplasia (Comunicación personal)
13. Rimoin, D.L., Hall, J. y Meroteux, P.: International nomenclature of constitutional diseases bone with bibliography. Birth defects: Original article series, vol. XV, No. 10, 1979.

14. Steiner, M.M.: Clinical approach to endocrine problems in children. The C.V. Mosby St Louis 1970, p. 134
15. Tanner, J.M., Hiernaux, J. y Jarman, Sh: Growth and physique studies. En: Winer, J. y Lourie, J.A. (eds.) Human biology: a guide to field --- methods, I.P.B. Hand book No. 9, Blackwell Scientific, Pub. Oxford, 1969.
16. Ramos-Galván, R.: Somatometría Pediátrica, Estudio semilogitudinal en niños de la Ciudad de México. Arch. Invest. Med. (Méx.) vol. 6, supl. 1, 1975.
17. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H. y Healy, M.J.: A new system for -- estimating skeletal maturity from the hand and wrist, with standards derived from a study of 2600 healthy British children, London Institute of Child Health, University of London, 1961.
18. Rimoin, D.L. y Horton, W.A.: Short stature, Part II, J. Pediatr. 92: 697-704 1978.
19. Armitage, P.: Statistical Methods in Medical Research, Wiley and sons, New York, 1971 pp. 147-166
20. Horton, W.A., Rother, J.I., Rimoin, D.L. Scott, C.I. y Hall, J.G.: Standard growth curves for achondroplasia, J. Pediatr. 93: 435-438, 1978.