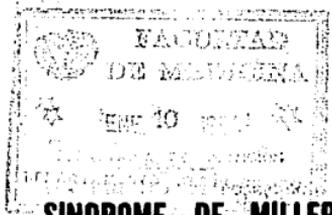


11216
L
2ejº



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



SINDROME DE MILLER DIEKER

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GENETICA MEDICA
P R E S E N T A
DR. FRANCISCO ARTURO BECERRIL GORDILLO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA



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.

INDICE.

**SINDROME DE MILLER DIEKER
INFORME DE DOS FAMILIAS Y REVISION
DE LA LITERATURA**

	Pag.
RESUMEN -----	2
INTRODUCCION -----	3
ANTECEDENTES -----	7
ASPECTOS EMBRIOLOGICOS -----	10
ASPECTOS CITOGENETICOS -----	25
ASPECTOS HISTOLOGICOS -----	29
ASPECTOS CLINICOS -----	35
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SINDROME DE MILLER DIEKER CON OTROS SINDROMES -----	38
MATERIAL Y METODOS -----	46
PRESENTACION DE CASOS -----	46
DISCUSION -----	59
CONCLUSION -----	70
BIBLIOGRAFIA -----	71

SINDROME DE MILLER DIEKER
INFORME DE DOS FAMILIAS Y REVISION
DE LA LITERATURA

RESUMEN

El Síndrome de Dieker Miller, es un padecimiento que presenta como características principales lisencefalia y características faciales peculiares. Desde la primera conclusión del padecimiento y hasta un poco antes de la aplicación de las técnicas de biología molecular a la génesis del padecimiento; se consideró un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque considerando también una etiología heterogénea.

Se discuten dos casos de Síndrome de Dieker Miller, en el 1º de ellos no se demostró ningún tipo de alteración citogenética.

En el 2º de ellos se encontró una translocación balanceada entre los cromosomas 12 y 17 en el padre; aunque no se logró realizar careotipo ni técnicas de alta resolución en ninguno de los pacientes, se discuten las posibilidades etiológicas en ambos casos.

Las técnicas de biología molecular han hecho posible determinar la alteración estructural en el gen de este padecimiento en la mayoría de los casos, y nos ha permitido incluirlos en la categoría de desórdenes genéticos denominada Síndrome de Gen Contiguo.

INTRODUCCION.

La lisencefalia o cerebro liso (1) corresponde a una anomalía del desarrollo del cerebro caracterizada por migración neuronal incompleta con la consecuente superficie cerebral lisa (1): esta alteración del desarrollo ocurre antes del cuarto mes de la gestación (2) (fig. 1).

El término lisencefalia se utiliza genéricamente para designar la anomalía de tres diferentes grupos de malformaciones corticales. La lisencefalia tipo 1, o síndrome de agria clásica (ausencia de circunvoluciones) puede encontrarse aislada o asociada a algunos síndromes familiares (3, 4), como en el síndrome de Norman Roberts y el síndrome de Miller Dieker (tabla 1). Se asocia frecuentemente a microcefalia y presenta como características principales hemisferios cerebrales lisos, presencia ocasional de áreas de paquigiria, falla en el desarrollo de los opérculos frontal y temporal y grosor anormal de la materia gris (mayor de 1.5 cm.). Presenta además colpocefalia (asociación de una superficie cerebral lisa, microcefalia, ventrículos cerebrales grandes y una citoarquitectura de cuatro capas), materia blanca con presencia de heterotopias neuronales (algunas de las cuales protruyen a cavidades ventriculares) y división de la corteza en cuatro capas, en lugar de las seis normales (3) (fig.1).

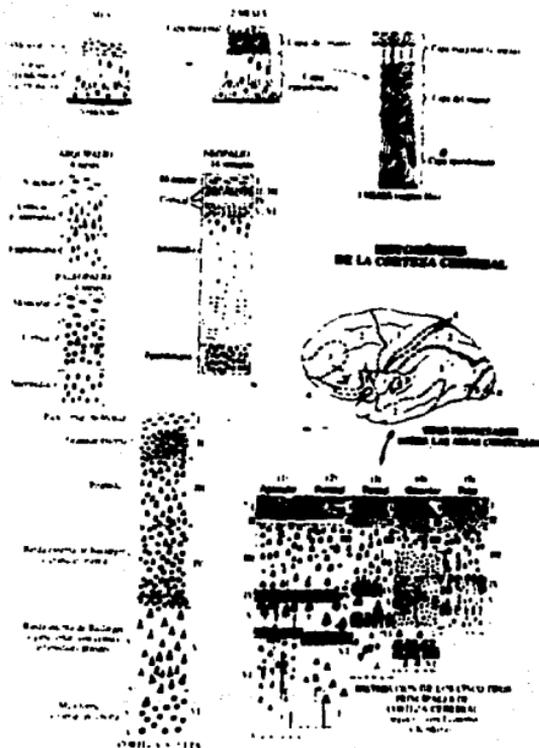


Fig. 1

Histogénesis cerebral, mostrando las capas corticales en el cerebro normal.

La lisencefalia tipo II se caracteriza por presentar cerebro liso con hallazgos de

polimicrogiria y una corteza cerebral más desorganizada que la lisencefalia tipo I. Se asocia frecuentemente a hidrocefalia obstructiva. Las secciones coronales muestran ventrículos grandes y aumento relativo del grosor de la corteza (radio materia gris / materia blanca = 1:1), y superficie ventricular con apariencia granular. Histológicamente no existe laminación, y las neuronas se encuentran distribuidas desordenadamente, hay proliferación gliovascular extensa cerca de la superficie y en el espacio subaracnoideo, con fusión gliótica anormal principalmente de los hemisferios frontales. También existen heterotopias olivares, como en la lisencefalia tipo I (3). Este tipo de lisencefalia se presenta en el síndrome óculo-cerebro-muscular de Fukuyama y en el síndrome de Walker (tabla 1).

La lisencefalia tipo III combina las características de la tipo I y II : microcefalia más severa que en la lisencefalia tipo I, pirámides hipoplásicas o ausentes, presencia de neuronas inmaduras en las placas corticales, hipercrómicas, y con estructura laminar, presencia de laminación cortical horizontal similar a hemisferios fetales en el cuarto mes de desarrollo. Existe un número elevado de neuronas y elementos gliales que se encuentran en la región subependimaria que probablemente representa una zona de matriz residual. Los ganglios basales no son identificables o están pobremente diferenciados. Los núcleos olivares se encuentran en áreas pequeñas cercanas una de otra, con ausencia de circunvoluciones. Hay disminución del número de núcleos en puente, el cerebelo es hipoplásico y hay ausencia de células de Purkinje. El núcleo dentado es el elipsoidal y está compuesto de grupos individuales de neuroblastos, a interconectados. La materia blanca contiene un gran número de células inmaduras (3).

**TABLA I : CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS
DIFERENTES TIPOS DE LISENCEFALIA.**

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
hemisferios cerebrales lisos			
(agiria clásica)	X	X	X
microcefalia	X	X	XX
paquigiria	X		
displasia de opérculos	X		
grosor anormal de la corteza	X	X	
heterotopias neuronales	X	X	
polimicrogria		X	
corteza cerebral de 4 capas	X	X	
desorganización cortical	X	XX	XX
hidrocefalia	X	XX	
ventrículos grandes	X	X	
ausencia de laminación		X	
neuronas en forma desordenada		X	
fusión gliótica anormal de			
hemisferios frontales		X	
alteraciones piramidales	X	X	X
hipoplasia cerebelar			X
neuronas inmaduras			X

ANTECEDENTES

McKusick (1) ha postulado que el síndrome de Miller Dieker presenta un patrón de herencia autosómico recesivo. Sin embargo, previamente (en 1971), se enunció la posibilidad de un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X debido a que la madre de un paciente afectado en una familia reportada, presentó hipertelorismo y convulsiones epileptiformes (5) .

Algunos autores han establecido que se trata de un patrón hereditario heterogéneo (4) . Holmes en 1974 (5) sugirió que las diferencias entre la lisencefalia y la paquigiria podrían representar un ejemplo tanto de heterogeneidad génica como de expresividad clínica variable (5, 6) .

En algunos casos, hay evidencia de producción de la enfermedad por factores exógenos, como son la ingesta de drogas tranquilizantes (meprobamato, clorodiazepóxido p.e.) durante la gestación temprana (4,7). También se ha relacionado con hipoxia intrauterina (4, 8) y por exposición a rayos X (7). La exposición de la madre a medicamentos antimigrañosos en forma combinada (cafeína, propanolol y ergotamina por ejemplo) (9) o a drogas antiepilépticas (7) se han relacionado con la producción de lisencefalia. Por otro lado, la lisencefalia se ha producido por la acción experimental de ciertas drogas en ratones como el acetato de metil-azoximetanol (10).

Helen Huges (9) comunicó el caso de una mujer migrañosa que estuvo bajo control medicamentoso durante el primer trimestre del embarazo, a base de ergotamina, cafeína y propanolol, y que tuvo un producto con lisencefalia, microcefalia, fontanela anterior cerrada, contracturas de flexión, pobre desarrollo de los miembros inferiores y paraplegia.

La ergotamina presenta una amplia gama de efectos en la regulación vascular a nivel del sistema nervioso central: actúa en múltiples receptores en los que se incluyen los alfa-adrenérgicos, los colinérgicos y los serotoninérgicos. La cafeína es un relajante de músculo liso y vasodilatador. En la vasculatura cerebral actúa como vasoconstrictor. Se ha especulado acerca del efecto sinérgico de la cafeína y la ergotamina, y que podría resultar en una vasoconstricción más pronunciada en los vasos cerebrales. Este efecto ha sido demostrado en perros en los que la dihidroergotamina no causa vasoconstricción cerebral, pero actúa como vasoconstrictor potente en presencia de cafeína. El propranolol, el beta-bloqueador adrenérgico más común, actúa como vasoconstrictor en la mayoría de los lechos vasculares por interferencia de los efectos vasodilatadores de los receptores beta-periféricos. En presencia de un beta-bloqueador, la actividad desbalanceada alfa de la ergotamina puede resultar en una vasoconstricción más severa (9). Parecería que el uso concomitante de la ergotamina, la cafeína y el propranolol puede aumentar el riesgo de complicaciones vasoconstrictoras severas. El riesgo relativo de malformaciones en productos de mujeres migrañosas no se conoce con exactitud. Un proyecto perinatal colaborativo comunicó acerca de 25 pacientes expuestas a ergotamina y 32 exposiciones a derivados del ergot. El riesgo relativo calculado de malformación fue de 1.24 y 1.45 respectivamente (9).

Probablemente, en este caso, la lesión se explique por un daño vascular in útero, secundario a una hipoperfusión cerebral, ocasionando un daño en su desarrollo durante el segundo trimestre del embarazo.

También se ha sugerido que la lisencefalia puede ser producida por infecciones virales (5, 11), o radiaciones (5, 7). La infección antenatal en ratones por citomegalovirus ha resultado en microgiría (2), aunque la apariencia no es completamente típica de la corteza microgírica de 4 capas. El trabajo de Margaret Norman (5) comunica una paciente (discutido más adelante) en la cual se encontraron inclusiones de citomegalovirus en pulmón, hígado, pancreas, riñones y suprarrenales. La paciente presentaba también lisencefalia. Los autores sugieren que probablemente la infección por citomegalovirus haya sido la responsable de los cambios cerebrales.

No se ha mencionado en ningún reporte el tiempo de exposición tóxica o radiológica del feto para la producción de la enfermedad (7). Esta información puede ser de mucha utilidad debido a que los estudios embriológicos indican los diferentes tipos de lisencefalia que se producen debido a los errores de desarrollo en diferentes edades gestacionales. Por ejemplo, la lisencefalia tipo I (la que se presenta en el síndrome de Miller Dieker) se desarrolla entre las semanas 11 y 15 de la gestación.

En resumen, los diferentes factores etiológicos del síndrome de Miller Dieker se clasificaron en el pasado en genético, cromosómico, producido por fármacos y por hipoxia intrauterina.

Actualmente se han encontrado, utilizando sondas de DNA, microdelecciones en 17 p 13 en pacientes que presentan el padecimiento y en los que se habían reportado originalmente un patrón de herencia autosómico recesivo. En un capítulo posterior se discute el resultado del uso de estas técnicas.

ASPECTOS EMBRIOLOGICOS.

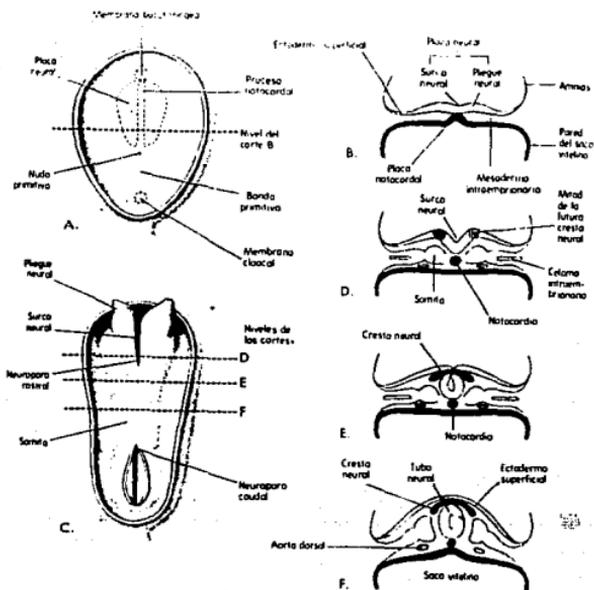


Fig. 2 Esquema de la formación de la corteza neural y plegamiento de la placa neural. A) embrión de 18 días (vista dorsal). B) corte transversal del mismo embrión .C) vista dorsal de un embrión de 22 días. DEF) cortes del embrión ilustrado en C.

El ectodermo neural (fig. 2) está colocado sobre la notocorda o eje primario del cuerpo que proporciona la simetría bilateral; dicha estructura induce la diferenciación del neuroectodermo hacia la tercera semana, el cual adopta la forma de placa por engrosamiento de las células epiteliales. Dicho engrosamiento se denomina placa neural, la cual se invagina formando el surco neural y los pliegues neurales (fig.3).

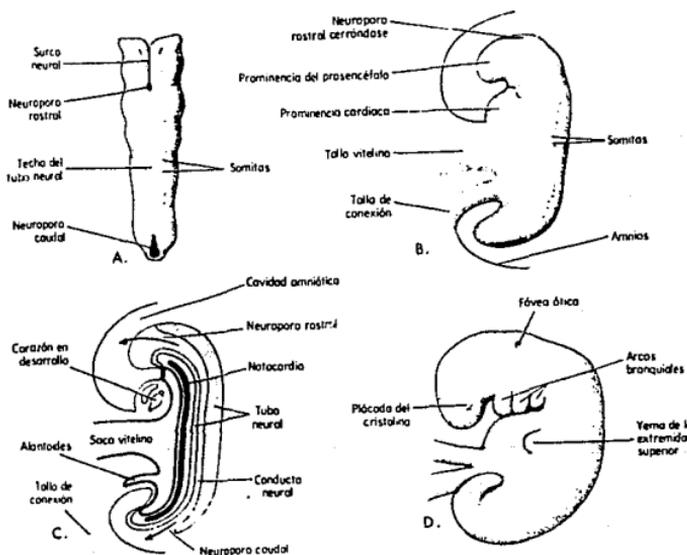


Fig. 3 A) vista dorsal de un embrión de 23 días. B) vista lateral de un embrión de 24 días. C) corte sagital del mismo embrión de 24 días. D) vista lateral de un embrión de 26 días.

Estos últimos se acercan entre sí para unirse y formar el tubo neural; durante este proceso, denominado neurulación, las células de los pliegues logran ubicarse por divergencia en forma dorso-lateral al tubo neural y estructurar las crestas neurales, las cuales se caracterizan por presentar migraciones ganglionares y así diferenciarse en tejido nervioso periférico (raquídeos, simpáticos, parasimpáticos y nervios) y precursoras de células no nerviosas, tales como las de la médula suprarrenal, leptomeninges, melanocitos, células de Schwann y otras. La versatilidad de estas células durante el desarrollo embrionario se refleja en la diversidad de anomalías encontradas en los síndromes de las crestas neurales (12).

El tubo neural no se cierra simultáneamente en toda su longitud: el cierre se inicia en la porción media del embrión que corresponde a la futura región cervical en el estadio de 4 pares de somitas (22 días), para continuar en sentido cefálico y caudal permaneciendo abierto temporalmente. La abertura cefálica denominada neuroporo anterior se cierra hacia el estadio de 13 a 20 somitas (23 a 24 días) y el neuroporo caudal se cierra hacia el estadio de 21 a 29 somitas (27 a 28 días) (fig. 3) .Casi simultáneamente con el establecimiento como estructura independiente, el tubo neural presenta un notable agrandamiento en la porción cefálica. Esta porción anterior dilatada constituye el esbozo del encéfalo. Caudalmente el diámetro del tubo neural permanece casi uniforme para constituir más tarde la médula espinal (fig.4). Esto se debe a fenómenos inductores precordales.

La pared del tubo genera el parenquima nervioso y su conducto se transforma en las cavidades ventriculares, acueducto cerebral y conducto espinario.

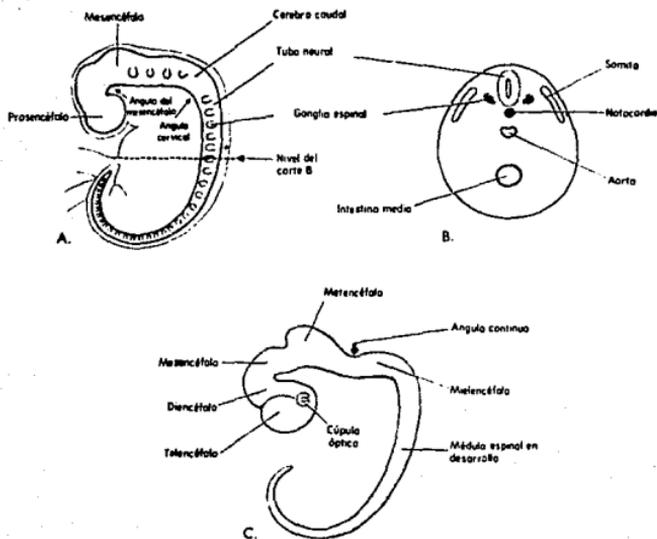


Fig. 4

A) Vista lateral de un embrión de 28 días. B) Corte transversal del mismo embrión. C) Vista lateral del Sistema Nervioso Central de un embrión de 16 semanas.

La estructura cefálica del tubo neural dilatada constituye, hacia la cuarta semana, tres dilataciones primarias que corresponden en orden cefalo-caudal al prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. En la quinta semana del desarrollo

las vesículas primarias se subdividen dando lugar a cinco dilataciones que corresponden al telencéfalo, diencefalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo (fig. 5).

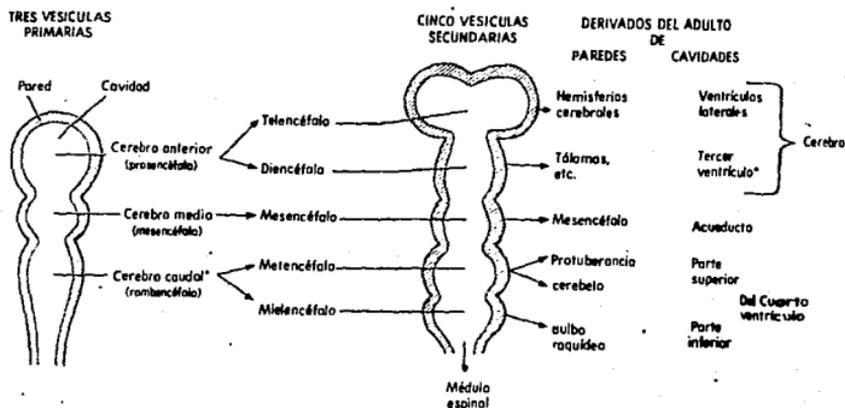


Fig. 5

Vista lateral del Sistema Nervioso Central que muestra la formación de la vesícula cerebral primaria y secundaria.

Las vesículas presentan activos procesos morfogenéticos que motivan en ellas la aparición de curvaturas, incluso antes de que se cierre el canal neural. El encéfalo se incurva ventralmente formando el pliegue mesencefálico que eleva la vesícula media y coloca paralelamente el resto de las vesículas, debido a que el desarrollo del rombencéfalo y procencéfalo predomina sobre el mesencéfalo. A nivel de rombencéfalo los cambios son importantes y se deben en gran parte a la

aparición de una flexión cóncava dorsalmente, que corresponde a la flexión pónica, y la flexión de convexidad ventral contraria a la pónica entre el mielencéfalo y la futura médula espinal (fig. 6).

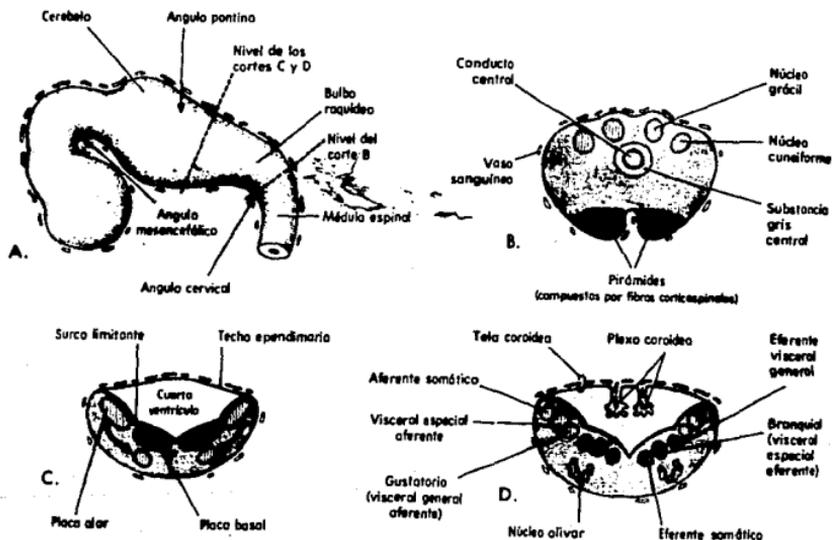


Fig.6

A) Desarrollo del cerebro en la quinta semana. B) Corte transversal en la porción caudal del mesencéfalo. C y D) Cortes en la porción rostral del mielencéfalo.

Durante el desarrollo, la pared del tubo neural se encuentra integrada por una capa de células epiteliales pseudoestratificadas no ciliadas, el neuroepitelio. En este momento es posible limitar las zonas nucleares; la más interna corresponde a la zona ventricular donde se presentan husos acromáticos que la identifican como la zona germinativa o mitótica. Hacia la superficie, aunque más tardíamente, aparece otra zona, la subventricular, donde se lleva a cabo la neurohistogénesis o diferenciación tisular del tejido nervioso y superficialmente se ubican en la zona del manto que se caracteriza por acumulación celular y constituye la futura sustancia gris, así como la zona marginal (la más superficial) que se integra de escasas células y fibras axónicas para constituir la sustancia blanca.

La zona ventricular (mitótica) y la subventricular desaparecen tempranamente (diferenciación), permaneciendo la del manto y marginal simultáneamente a este proceso. Del neuroectodermo derivan células que revisten en forma de un epitelio cúbico simple la cavidad neural constituyendo la capa ependimaria la cual forma un surco lateral denominado surco limitante que divide la capa del manto en cuatro placas que corresponden a dos dorsolaterales denominadas placas alares y dos ventro-laterales denominadas placas basales (fig. 7); las primeras constituirán zonas de aferencia (sensitivas) y las segundas, zonas de eferencia (motoras).

Estos últimos cambios en la división del parenquima del tubo neural no se llevan a cabo en toda su longitud, por lo que se excluye el cerebro anterior constituido por el telencéfalo y diencefalo, donde la capa del manto y marginal permanecen sin división.

El telencéfalo constituye la vesícula secundaria más anterior y se compone de dos Invaginaciones laterales, los hemisferios cerebrales y una parte media, la lámina terminal.

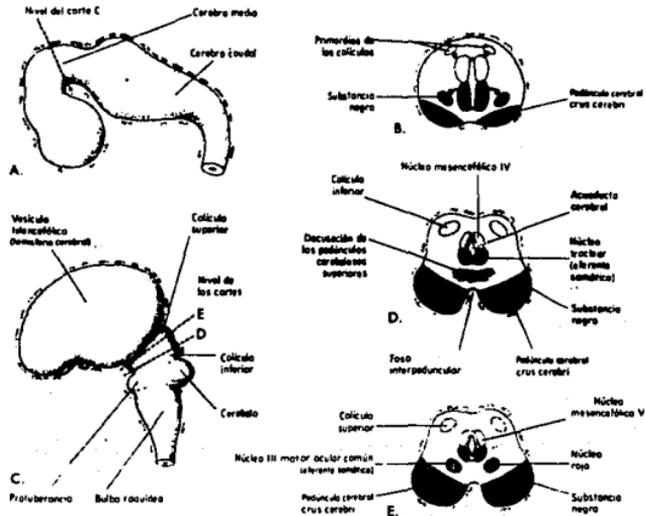


Fig. 7

A) Desarrollo cerebral hacia el final de la quinta semana. B) Corte transversal a través del mesencéfalo. C) Cerebro a las 11 semanas de desarrollo. D yE) Corte transversal del mesencéfalo a nivel de los colículos inferior y superior.

Las paredes de los hemisferios cerebrales, al inicio del segundo mes de la gestación, se mantienen relativamente delgadas; éstas son precursoras de la corteza cerebral, conocidas con el nombre de pallium, el cual se divide en: 1) paleopallium (arqueopallium) que es un área inmediatamente lateral al cuerpo estriado y 2) neopallium que ocupa el resto de la superficie hemisférica entre el hipocampo y el hemisferio (fig. 8, 9 y 10). El paleopallium aparece durante la séptima semana de desarrollo y está formado por un conglomerado celular que migra de la capa estriada externa a la zona marginal (13).

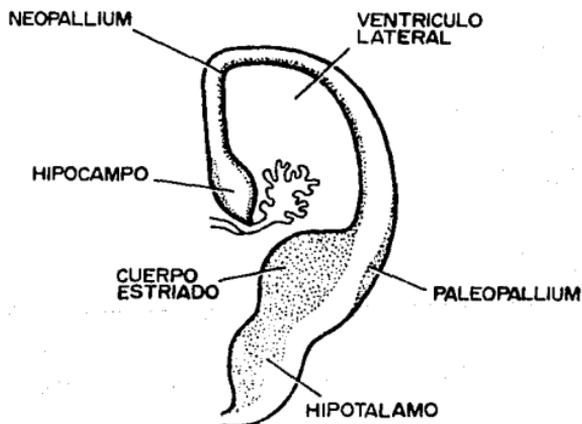


Fig. 8

Relaciones esquemáticas de la corteza en desarrollo y el ventrículo lateral.

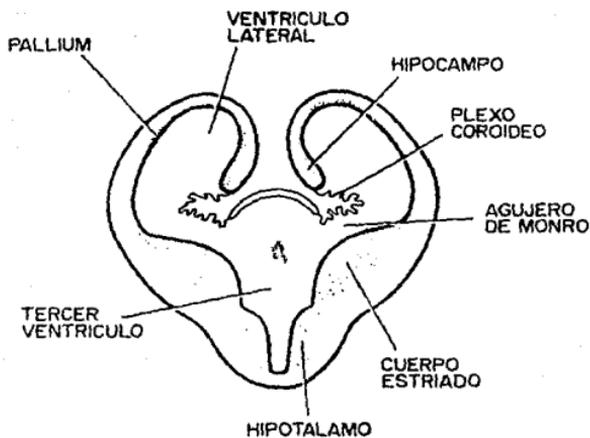


Fig. 9
Relaciones esquemáticas del Pallium en desarrollo.

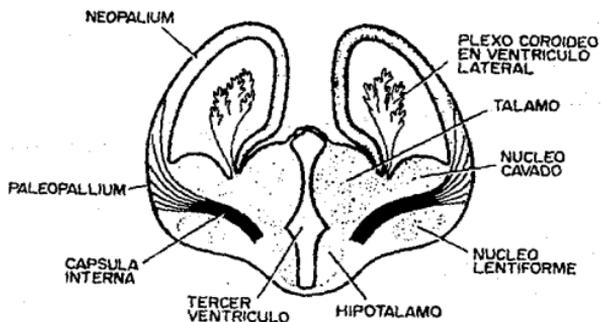


Fig. 10
Formación de la cápsula interna, núcleo caudado y núcleo lentiforme.

Los hemisferios crecen simultáneamente en dirección lateral, longitudinal y parietal. La neocorteza domina el crecimiento del telencéfalo y ocupa el 90% de la superficie cerebral.

Inicialmente, la superficie de los hemisferios es lisa, pero conforme prosigue el crecimiento, aparece un patrón complejo de surcos y circunvoluciones. A medida que crece el hemisferio, la corteza que se encuentra sobre la superficie externa del cuerpo estriado, crece con relativa lentitud y pronto es sobrepasada. Esta corteza oculta se conoce con el nombre de ínsula (fig.11).

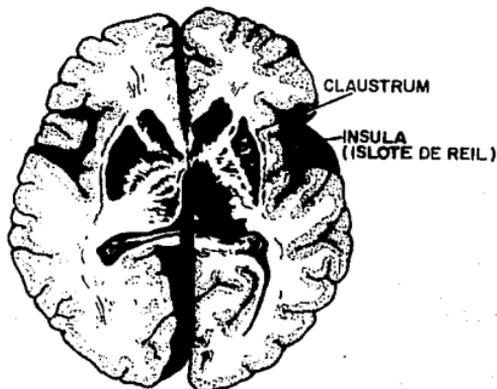


Fig. 11

Corte longitudinal del cerebro mostrando la situación de Claustrum e Insula.

Este desarrollo comienza en la séptima semana de gestación y se puede explicar por medio de los trabajos originales de Poliakov (1938-1965) (4) y complementados por Sidman y Kakic en 1973 y Richman en 1975 (4). El desarrollo neocortical se divide en los siguientes estadios (fig. 1):

Estadio I.- Formación Inicial de la placa cortical secundaria a la migración superficial de las células ventriculares postmitóticas (7a. a 10a. semanas de gestación).

Estadio II.- Condensación primaria de la placa cortical con aumento del grosor secundaria a una mayor migración neuronal (10a. a 11a. semanas de gestación).

Estadio III.- Placa bilaminar cortical con subdivisión de la placa uniliforme en una zona interna y una zona externa de neuronas (semanas 11 a 13).

Estadio IV.- Condensación secundaria con reducción de la matriz ventricular y apariencia homogénea de la placa cortical secundaria al agrandamiento neuronal (semanas 13 a 15).

Estadio V.- Maduración cortical continua y permanente desde la 16a. semana fetal hasta el período postnatal (4).

A fines del primer mes la corteza cerebral consta de una capa germinativa y una endimaria que en conjunto forma la pared celular estratificada del tubo neural.

La diferenciación de la neocorteza se extiende desde comienzos del tercer mes hasta fines del sexto. Se caracteriza por migraciones celulares extensas, que provocan la formación de seis capas celulares (fig. 12).

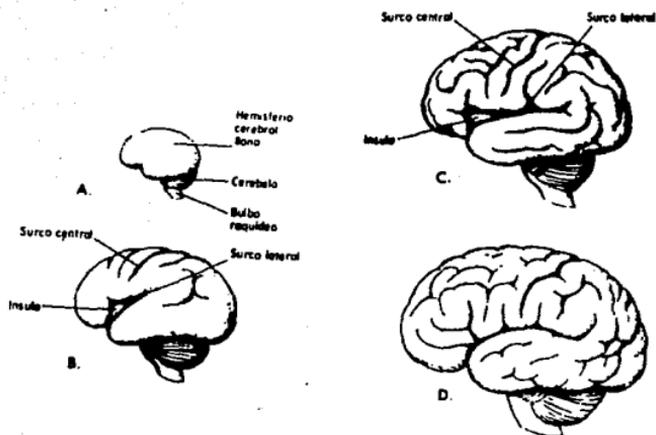


Fig. 12

Desarrollo sucesivo de los surcos y circunvoluciones A) a las 3 semanas. B) 26 semanas .C) 35 semanas. D) en el recién nacido.

En el adulto, la corteza cerebral forma una capa de sustancia gris aproximadamente de 3 a 5 mm. de grosor. La migración celular y la estratificación de las células se observan primero a nivel de la insula y de la corteza parietal (fig. 11). En consecuencia, el sistema sinestásico, que termina en las circunvoluciones parietales ascendentes del cerebro, inicia su funcionamiento el feto desde muy temprano, antes que los sentidos especiales como la vista y el oído.

En el sexto mes las neuronas forman sus prolongaciones y en el séptimo mes se establecen los diversos tipos estructurales corticales (figs. 1 a 11).

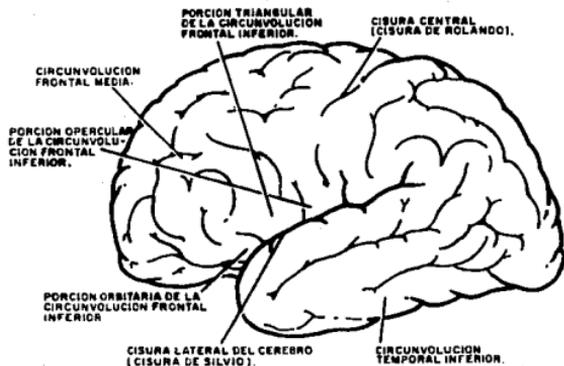


Fig.14

Vista lateral de la Corteza Cerebral.



Fig.15 Corte longitudinal del cerebro mostrando la situación de Claustrum y Putamen.

El neonato nace con la mayoría de las neuronas corticales; aproximadamente de 9 a 14 mil millones.

La superficie total de la corteza cerebral adulta se calcula en alrededor de 285 000 milímetros cuadrados con un volumen de 300 centímetros cúbicos aproximadamente. El grosor de la corteza cerebral varía de 1.55 a 3.5 milímetros.

ASPECTOS CITOGENETICOS

Jellinger (4) en 1976, describió un paciente con lisencefalia y un cromosoma con brazos cortos más grandes no siendo posible dilucidar si se trataba de una alteración de novo o de una alteración heredada por alguno de los padres.

Se han comunicado numerosos pacientes con deleciones de 17p, la comunicación de Moreno-Fuenmayor (18-19) es interesante ya que provee datos de autopsia; dos pacientes masculinos, primos en cuarto grado, presentaron múltiples malformaciones y un cariotipo 46, XY,-17 + der 17, t (10;17) (q23;p13). Ambos pacientes tenían un fenotipo que compartía datos del síndrome de Miller Dieker y de la trisomía 10q. Esta trisomía, informada en forma aislada en un paciente, se caracteriza por hipotrofia muscular, microcefalia, braquicefalia, fisuras palpebrales estrechas, hiperlaxitud ligamentosa, blefarofimosis, epicanto interno, ptosis palpebral, nariz corta y convexa con raíz hipoplásica, paladar ojival, fisura palatina, cuello corto, escoliosis, malformaciones cardíacas y renales, retraso mental y encefalopatía (20).

Muchos de los miembros de esta familia eran portadores de una translocación balanceada entre los cromosomas 10 y 17.

Norman y colaboradores (5) describieron a dos pacientes con lisencefalia. El primer paciente presentó microcefalia, puente nasal deprimido e hipertelorismo con cariotipo normal 46,XY, aunque no se especifica tipo de estudio efectuado. Falleció de bronconeumonía a los dos meses de edad. La autopsia reveló ausencia de circunvoluciones y corteza anormal de cuatro capas. La investigación para inclusión para citomegalovirus (CMV) y para rubeóla fueron negativas.

El segundo paciente presentó al nacer cara pequeña y pabellones auriculares malformados, microcefalia y un cariotipo normal 46,XY. Falleció a los 17 meses de neumonía supurativa. La autopsia mostró un cerebro más firme y duro de lo normal, paquigiria, corteza anormal, ausencia de laminación, heterotopias corticales, ausencia de claustrum y cápsula externa y heterotopia de la oliva inferior. No se efectuó inclusión por CMV, pero la cromatografía de aminoácidos fue normal.

El tercer paciente presentó peso y talla bajos al nacimiento, microcefalia y facies normal. Falleció a las pocas horas de nacido por insuficiencia respiratoria, por lo que no se efectuó cariotipo. La autopsia demostró un cerebro más pequeño que la cavidad craneana, de un sexto del peso esperado, con hemisferios lisos, ventrículos grandes, alteración de la arteria basilar, parénquima cerebral calcificado, y corteza en la que no se identifican las 6 capas. Se encontró pérdida neuronal, sobre todo del núcleo olivar inferior. Además presentó hepatoesplenomegalia, fibrosis periportal hepática, fibrosis interlobular

pancreática, hematopoyesis excesiva extramedular en hígado y páncreas e hipoplasia de glándulas adrenales. Se encontraron inclusiones por CMV en pulmones, hígado, páncreas, riñones y glándulas suprarrenales.

Crosley y colaboradores reportaron en 1986 (16) un caso de delección del brazo corto del cromosoma 17 en mosaico. El cariotipo en sangre periférica fue 46,XX/46,XX del (17) (qter--p11) en una proporción de 85% / 15% , respectivamente. La delección, fue mayor que la que se presenta en el síndrome de Miller Dieker (17 p 13). Sin embargo, este paciente no presentaba el padecimiento, y los autores sugieren que esto podría ser atribuido a la baja proporción de la línea celular anormal.

Dobyns y colaboradores (14) en el estudio discutido brevemente más adelante; comunicó un report e de tres pacientes, una de las cuales presentaba pérdida cromosómica en 17 p 13 con un cuadro clínico florido correspondiente al síndrome de Miller Dieker.

En el 2º paciente no se encontraron alteraciones demostrables por técnicas habituales en el cromosoma 17 y el cuadro clínico era más "leve" que los otros.

En la paciente tres se encontraron 2 cromosomas 7 normales, pero heredó un cromosoma 17 derivado de una translocación paterna t(7;17). 46,XX,-17+ der. (17), t(7:17) (p22.3:p13.2). El padre y un tío paterno presentaron una translocación balanceada entre el cromosoma 7 y 17. El cariotipo en ambos reportado 46,XY, t(7:17) (p22.3: p13.2). En el segundo de los pacientes se encontró un cariotipo 46,XY, r (17), con puntos de ruptura en p13.2 y q25.2, demostradas con bandas de alta resolución correspondiente a un anillo monocéntrico simple en el 92% de

las células estudiadas y 8% de células aneuploides.

Particularmente interesante es el sitio de ruptura en 17p13.3 (fig.31), observado por Dobyns y colaboradores (14) utilizando técnicas de alta resolución en sus pacientes, y quienes señalan que al revisar la literatura referente a cromosomas 17 anormales no encontraron lisencefalia ni un fenotipo específico asociado, excepto en el caso comunicado por Carpenter (14), con un cromosoma 17 en anillo y monosomía de la porción distal de 17p.

En base a todos estos datos se podría suponer que el fenotipo del síndrome de Miller Dieker está confinado a genes localizados en la porción distal del brazo corto del cromosoma 17, en la banda p13.3.

Sin embargo, en estudios recientes utilizando técnicas moleculares (1, 2, 14) se han detectado microdeleciones en pacientes con síndrome de Miller Dieker en los que previamente se había reportado un cariotipo normal y que habían sido clasificados como con un patrón de herencia autosómico recesivo.

En todos los pacientes se detectó la microdelección en 17 p13, lo que señala que el gen responsable del padecimiento se encuentra en esta región. En cambio, en varios pacientes con lisencefalia aislada, sin las alteraciones características del síndrome de Miller Dieker, no se demostró esta microdelección. Esto concuerda con los hallazgos citogenéticos de Norman y colaboradores (5).

Esto sugiere que la monosomía parcial del cromosoma 17, en la porción distal de los brazos cortos podría ser la causa de la enfermedad, y en algunos estudios

recientes empleando bandas de alta resolución se han encontrado microdeleciones en 17p13 en pacientes en los que no observa alteración citogenética evidente por técnicas habituales (15-18).

ASPECTOS HISTOLOGICOS

Macroscópicamente, el síndrome de Miller Dieker presenta hemisferios cerebrales lisos excepto por la presencia de pequeñas circunvoluciones (paquigiria) sobre las superficies inferior y medial. Ocasionalmente se pueden observar una o dos circunvoluciones sobre el lóbulo frontal. Los opérculos cubren la ínsula en forma anormal. La corteza es anormalmente delgada y las interdigitaciones entre la corteza y la materia blanca no existen. Frecuentemente se observan el septum pellucidum largo y cuerpo callosos pequeño o ausente.

Los opérculos son porciones de los labios de la cisura lateral del cerebro, los cuales reciben los nombres de orbitario, frontal, parietal y temporal (fig.16); el opérculo orbitario está ubicado anterior de las fisuras cerebrales, el opérculo frontal se encuentra entre el orbitario y la rama ascendente anterior; el opérculo parietal yace entre el opérculo frontal y el extremo de la rama superior y el que se ubica debajo de la rama posterior, es el opérculo temporal (21). El claustrum es una capa delgada de sustancia gris, situada debajo de la corteza insular y separada del putamen más medial por la delgada lámina de sustancia blanca conocida como cápsula externa (21) (figs.8 y 17). Paquigiria: el término se refiere a una anomalía que presenta circunvoluciones escasas y simples. La paquigiria muestra las siguientes capas:

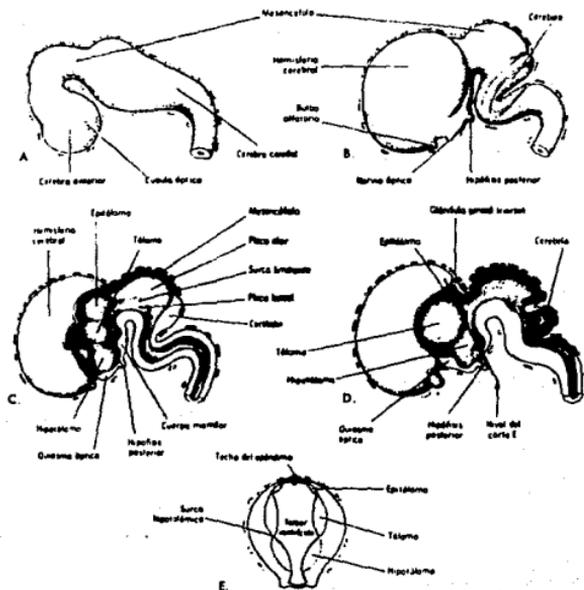


Fig. 16 A) Vista externa del cerebro al final de la 5ª semana . B) a las 7 semanas. C) Corte sagital medial del Cerebro. D) A las 8 semanas. E) Corte transversal mostrando epitálamo Tálamo e Hipotálamo.

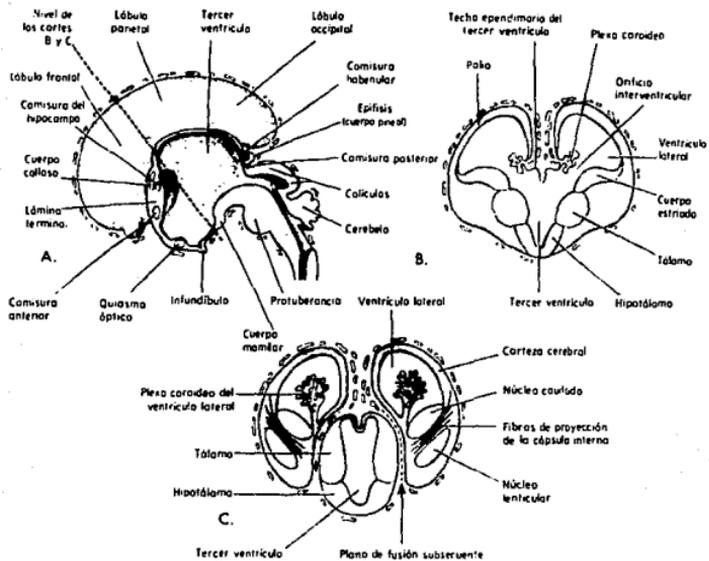


Fig. 17 A) Superficie medial del Cerebro anterior, en embrión de 10 semanas. B) Corte transversal del cerebro anterior a nivel del orificio ventricular. C) A las 11 semanas.

1.- Una capa acelular, pequeña que corresponde a la capa uno de la corteza normal.

2.- La capa celular superficial que se subdivide a su vez en dos subcapas adicionales no presentes en cerebros agríficos:

*a) Una zona angosta de neuronas pequeñas justo debajo de la capa molecular, y que es idéntica a la capa número dos de la corteza normal.

b) Una zona profunda de células granulosas pequeñas e intercaladas entre la porción interna y externa de la zona piramidal y que corresponde a la zona cuatro normal.

3.- La capa de esparcimiento celular es mucho más estrecha que en la agría. Sin embargo, como las capas corticales normales son parecidas entre sí, esta capa no se encuentra bien definida.

4.- La capa celular profunda es estrecha en las áreas paquigíricas y está ausente en las regiones normales de la circunvoluciones (2).

Jellinger (4) comunicó el caso de ocho niños con diagnóstico de lisencefalia (tres con paquigiria, tres con agría total, uno con agría paquigiria y uno con paquigiria local y microgiria.) en los que se encontró la materia gris compuesta sobre todo de columnas celulares alineadas densamente y en forma radial, que continuaban a través de la zona intermedia completa perpendicular a la superficie cortical. La corteza misma mostró una arquitectura irregular con separación ocasional de las cuatro capas.

Durante el desarrollo del cerebro del gato (6)- en la capa 6- las neuronas corticales, incluyendo las células piramidales, las neuronas fusiformes, las células piramidales invertidas y las neuronas bipolares localizadas en las regiones gliales mantienen una estructura característica correspondiente a los estadios tempranos del desarrollo, en forma similar a como ocurre en el desarrollo del cerebro en el ser humano. Sin embargo, las neuronas piramidales en las circunvoluciones cerebrales desarrollan dendritas basilares largas en forma

horizontal y las neuronas fusiformes y bipolares se orientan tangencialmente al mismo tiempo que las neuronas piramidales horizontales aparecen invertidas en relación a las células piramidales en las regiones intermedias.

En contraposición, en las malformaciones corticales en el humano (como en la lisencefalia), las neuronas de la capa celular externa se arreglan verticalmente y en la polimicrogiria se orientan tangencialmente cuando se encuentran en las microcircunvoluciones. Esto sugiere que los cambios neuronales ocurren en la capa 6 como consecuencia del plegamiento que determina su formación celular tanto en la corteza normal como en la anormal.

Jellinger (22) revisó el material de autopsia de 50 pacientes fallecidos con "espasmos" infantiles y encontró 5 grupos diferentes de lesiones del sistema nervioso central:

Lesiones embriofetales:

a) Malformaciones cerebrales o lesiones del desarrollo del tipo agiria/paquigiria (lisencefalia), microcefalia, polimicrogiria, megalencefalia, agenesia del cuerpo calloso, esclerosis tuberosa, heterotopias y microdisplasias corticales.

b) Desórdenes metabólicos (leucodistrofias, neurolipidosis, enfermedad de Leigh, enfermedad de Alpers, aminoacidopatías).

Encefalopatías perinatales y postnatales:

Cerebro poliquistico, esclerosis difusa y lobar, status marmoratus, esclerosis del hipocampo y atrofia cerebelar.

Lesiones combinadas embriofetales:

Perinatales y postnatales, en especial asociación de microdisplasias con cambios anóxicos o vasculares agudos.

Daños cerebrales:

Secundarios a diversos procesos inflamatorios y vasculares agudos.

Casos sin patología cerebral específica:

El 61% de los casos encontrados presentaron lesiones perinatales o postnatales agregadas. Pocas lesiones ocurrieron en estadio temprano del desarrollo. La ausencia de hallazgos patológicos en algunos casos no necesariamente implica ausencia de patología.

La descripción histológica del sistema nervioso en el síndrome de Miller Dieker es la siguiente:

a.- En la corteza cerebral la capa molecular es amplia, no se observan fibras mielinizadas en la zona marginal y se encuentra libre de neuronas.

b.- La capa celular superficial muestra células polimórficas grandes y medianas con un arreglo radial. Las células piramidales son más numerosas en las porciones superiores.

c.- La zona de esparcimiento celular esta casi desprovista de fibras mielinizadas.

d.- La capa celular profunda muestra células granulares pequeñas y neuronas grandes dispuestas en racimos (4).

e.- Existe displasia de la corteza cerebelar y heterotopia de las células de Purkinje; frecuentemente se observan anomalías o ausencia del cuerpo calloso (4).

Los hallazgos arquitectónicos y topográficos cerebrales en la lisencefalia podrían sugerir que la migración neuronal se interrumpe por necrosis cortical o subcortical laminar durante el cuarto mes de desarrollo fetal, en la zona de perfusión de las 3

arterias cerebrales. Este dato sugiere que los mecanismos productores podrían ser una falla en la perfusión o incluso hipoxia (asfixia intrauterina) (4)

Los criterios diagnósticos para la lisencefalia en forma aislada (14, 23, 24) son menos estrictos que para el síndrome de Miller Dieker e incluyen:

a.- Lisencefalia tipo I, similar o menos severa que en el síndrome de Miller Dieker.

b.- Cerebelo displásico, criterio que excluye a los pacientes con lisencefalia "Cerebro-Cerebelar.

c.- Apariencia física caracterizada por hundimiento bitemporal, microcefalia y ocasionalmente hidrocefalia. Ninguno de los pacientes con lisencefalia aislada presenta calcificación de la línea media.

ASPECTOS CLINICOS

Las características principales del síndrome de Miller Dieker son: lisencefalia, falla en el crecimiento y desarrollo corporal secundarios a daño neurológico, retraso psicomotor severo, opistótonos, crisis convulsivas y muerte temprana. Otros hallazgos son: facies de hurón (el hurón es un animal parecido a la comadreja que se utiliza para cazar conejos), microcefalia, ocasionalmente hidrocefalia, hundimiento bitemporal anterior, inclinación frontal, narinas antevertidas, fisuras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo, baja implantación de pabellones auriculares, helix escasamente desarrollado y disminución del tono muscular. Ocasionalmente se encuentran: labio superior

delgado, malformaciones cardíacas (CIA, defectos septales ventriculares, tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar), opacificación corneal, criptorquidia (que puede estar relacionada con anomalía cerebral severa), dedos supernumerarios e hiperbilirrubinemia con hígado aparentemente normal; también puede observarse calcificación de la línea media adyacente al tercer ventrículo cerebral, que puede ser un hallazgo patognomónico. Las calcificaciones se han observado más frecuentemente en pacientes con anomalía cromosómica visible al microscopio de luz, (70%) que en los pacientes que presentan microdelección (20%). En el síndrome de Miller Dieker se presentan infecciones recurrentes, insuficiencia respiratoria neonatal y dificultad para deglutir, por lo que frecuentemente se les da alimentación parenteral o por sonda (2).

A nivel macroscópico el síndrome de Miller Dieker presenta hipoplasia del cuerpo caloso y falta completa de operculos (8), y suele haber alteraciones en médula oblongata-particularmente en el núcleo olivar inferior- y en el cerebelo (2).

El polihidramnios es frecuente durante el embarazo, probablemente por escasos movimientos de deglución en el feto.

La deficiencia en el crecimiento, tanto prenatal como postnatal, es más común en pacientes con un desbalance cromosómico; lo mismo sucede con las malformaciones cardíacas, que son asimismo más frecuentes con desbalance cromosómico.

Krawinkel y colaboradores (7) reportaron un paciente en el que encontró lisencefalia, anomalías de ganglios linfáticos y deficiencia de linfocitos T, asociación que puede ser explicada por medio de dos hipótesis: 1.-a través deligamiento génico entre la falla neuronal para migrar y la falla de las células

foliculares dentríticas para madurar dentro de los ganglios linfáticos. Debido a que la deficiencia de los linfocitos T es un regulador potente para el desarrollo del sistema inmune y del tejido neural . 2º Por la presencia de un gen contiguo o de un desorden metabólico no detectado, relacionados en ambos casos en forma relevante con los tejidos neural e inmunitario. Esto podría explicar la presencia de infecciones recurrentes en el síndrome de Miller Dieker y en la lisencefalia aislada.

Los criterios diagnósticos para el síndrome de Miller Dieker, son los siguientes:

1.- Lisencefalia tipo I difusa, con muy pocas circunvoluciones.

2.- Cerebelo moderadamente displásico.

3.- Facies característica (las alteraciones faciales ya han sido comentadas).

El pronóstico es fatal a corto plazo; en general los pacientes fallecen antes de los seis meses de edad. Ocasionalmente sobreviven hasta los dos años. Recientemente se han reportado dos pacientes de cinco años, un paciente de 7 y otro de 9 años, pero esta situación es sumamente rara.

Métodos diagnósticos: La neumoencefalografía muestra ventrículos grandes en presencia de microcefalia, condición que se denomina colpocefalia, que representa una situación fetal más que una hidrocefalia verdadera (5) aunque, en ocasiones, la hidrocefalia puede estar presente. La arteriografía, la ultrasonografía y la tomografía son demostrativas. El electroencefalograma puede presentar un patrón de ondas hipsarrítmico (5, 25, 26).

Los hallazgos con resonancia magnética (27) pueden dividirse en primarios y secundarios. Los primarios consisten en : a) superficie cerebral agríca total o con áreas paquígrícas; b) contorno oval secundario a la ausencia total u

operculización incompleta del cerebro; y c) distribución anormal del radio materia gris/materia blanca en los hemisferios cerebrales. Estos hallazgos son necesarios para el diagnóstico. El cariotipo puede ser útil en todos los casos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SINDROME DE MILLER DIEKER CON OTROS SINDROMES

Para establecer un diagnóstico preciso del síndrome de Miller Dieker debe hacerse el diagnóstico diferencial con una serie de padecimientos que presentan las siguientes características:

A.- Padecimientos que presentan lisencefalia (tabla 2):

1.- Lisencefalia en forma aislada: agiria, opacidades corneales, polidactilia, camptodactilia, pliegues simianos, atresia duodenal, hepatoesplenomegalia con ictericia neonatal severa. En la mitad de los casos se presenta polihidramnios (28). Estos hallazgos clínicos se encuentran presentes al nacimiento; se confirman por cambios neuoroencefalográficos. El electroencefalograma puede presentar un patrón hipsarrítmico. La displasia retiniana asociada a la agiria, sin laminación cortical es un rasgo clínico frecuente. Puede haber malformaciones de cámara anterior, catarata y microftalmos. Se ha reportado la presencia de encefalocele posterior, malformación de Arnold-Chiari, agenesia del septum pellucidum y del cuerpo calloso, agenesia del vermis e hipoplasia del cuerpo calloso (29, 30). El defecto básico es desconocido (28) y el patrón de herencia AR.

2.- Lisencefalia de Walker (síndrome de Walker-Warburg) presenta anomalías cerebrales consistentes en microcefalia, en algunas ocasiones hidrocefalia y agiria. Las malformaciones oculares son: alteraciones del segmento anterior (vascularización de córnea, persistencia del vitreo primario, cataratas y obliteración de la cámara anterior), microftalmia, hipoplasia del nervio óptico y displasia retiniana (3). Las manifestaciones constantes incluyen una triada que consiste en lisencefalia tipo II, anomalías retinianas y distrofia muscular congénita (DMC), características cuya severidad puede variar de paciente a paciente, pero siempre se encuentran presentes. Otro tipo de anomalías incluyen malformación de Dandy Walker, encefalocele posterior y alteraciones de genitales en varones. La retinopatía en mancha de leopardo, la obliteración ventricular y el labio y paladar hendido son otras variantes (31). El patrón de herencia es autosómico recesivo, aunque algunos autores sugieren una posible fetopatía (3).

3.- El síndrome de Fukuyama se caracteriza por debilidad muscular e hipotonía durante la infancia temprana. En todos se presenta retraso mental y en algunos, crisis convulsivas. Las malformaciones cerebrales incluyen polimicrogiria, proliferación microglial de leptomeninges, hidrocefalia, fusión focal interhemisférica e hipoplasia de los tractos corticoespinales (1). El patrón de herencia es autosómico recesivo.

4.- El síndrome de Norman Roberts se asocia a la lisencefalia tipo I, se acompaña de frente aplanada y estrecha y puente nasal prominente. En los estudios familiares se ha observado consanguinidad, por lo que se ha postulado un patrón

de herencia autosómico recesivo (1) . En algunos pacientes se han reconocido anomalías cromosómicas en el cromosoma 17, particularmente en 17 p 13.

5.- El síndrome de New Laxova (26) es un padecimiento raro y letal caracterizado por frente inclinada, hipertelorismo, puente nasal deprimido, pabellones auriculares malformados y de implantación baja, microcefalia, lisencefalia, aplasia del cuerpo caloso, hipoplasia del cerebelo, contracturas en flexión de las extremidades, sindactilia e hipoplasia de dedos de manos y pies, retraso en el crecimiento prenatal, cuello corto, edema subcutáneo, ictiosis, hipoplasia pulmonar e hipoplasia de genitales externos. El patrón de herencia es autosómico recesivo.

6.- Massa (33) informó un caso de artrogriposis múltiple congénita y microcefalia, en el que describió lisencefalia tipo I por resonancia magnética. Se ha considerado, en base a este caso, que la lisencefalia asociada a artrogriposis es una patología diferente.

7.- Krawinkel y colaboradores (7) describieron un paciente que presentó lisencefalia tipo I, nódulos linfáticos anormales, e inmunodeficiencia, cuadro asociado a infecciones recurrentes, enfermedad autoinmune, tetraplegia espástica y retraso psicomotor, con un patrón de herencia autosómico recesivo.

TABLA 2

**DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DEL SINDROME DE MILLER-DIEKER Y
PADECIMIENTOS ASOCIADOS A LISENCEFALIA**

PADECIMIENTO	ALTERACIONES NEUROLOGICAS	CUADRO CLINICO	ALTERACIONES CROMOSOMICAS
Síndrome de Miller-Dieker	Lisencefalia tipo I	Facies bizarra, micro- cefalia, malformaciones cardíacas.	17 p 13
Lisencefalia aislada	Lisencefalia tipo I	Hidrocefalia, hundimiento bitemporal, microcefalia	no
Síndrome de Norman-Roberts	Lisencefalia tipo I	frente estrecha y aplanada, puente nasal prominente.	17 p 13
Lisencefalia de Walker	Lisencefalia tipo II agria	Microcefalia, alteraciones del segmento ocular anterior, distrofia muscular congénita	no
Síndrome de Fukuyama	Lisencefalia tipo II	Debilidad muscular, poli- microgria, hipotonía, convulsiones.	no
Síndrome de Neu Laxova	Lisencefalia tipo III	Retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia y contracturas de flexión.	no

B.- Padecimientos no asociados a lisencefalia (tabla 3):

1) Síndrome Cerebro-Hepato-Renal (síndrome de Zellweger) (28); presenta clínicamente dismorfía cráneo facial (braquicefalia, fontanelas y suturas amplias, frente prominente, occipucio plano y cara redonda), hipertelorismo, arcos superciliares hipoplásicos, párpados edematizados, pliegues epicánticos, manchas de Brushfield (manchas presentes en el iris que se observan frecuentemente en el síndrome de Down), glaucoma, cataratas, opacidades corneales, pigmento retiniano difuso y deficiente, narinas antevertidas, paladar alto, micrognatia y pabellones auriculares malformados y de implantación baja, hipertonia muscular severa en todos los pacientes, desarrollo psicomotor deficiente, convulsiones, hepatomegalia, esplenomegalia ocasional, criptorquidia e hipospadias, malformación cardíaca congénita, contracturas de flexión de dedos y codos, desviación ulnar de dedos y pie en mecedora. Hallazgos clínicos presentes al nacimiento. Además hay hiperbilirrubinemia y otros signos de la alteración de la función hepática (hipoprotrombinemia). Es común la albuminuria, hipoglicemia, niveles altos de hierro sérico y alteraciones de unión del hierro. Las radiografías suelen mostrar calcificaciones de costillas, acetábulo y patela. Los estudios postmortem muestran malformaciones cerebrales. Hay quistes cerebrales en todos los pacientes. Algunos muestran hierro pesado que se deposita en hígado, riñón y médula ósea. El hígado puede presentar fibrosis intersticial difusa. El defecto básico se desconoce, pero probablemente sea a nivel peroxisoma/mitocondria y defecto del metabolismo energético del hierro. El pronóstico es fatal en el primer año de vida y la mayoría fallece por neumonía. El patrón de herencia es autosómico recesivo.

2.- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (28): Hallazgos clínicos: llanto característico, microcefalia con escafocefalia moderada, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, micrognathia moderada, paladar hendido o úvula bifida, ptosis palpebral, pliegues epicánticos, estrabismo convergente y baja implantación de pabellones auriculares, bajo peso al nacimiento en un tercio de los casos, corta estatura, cuello corto, hipertelia y alteraciones auriculares del hombro, retraso mental severo, hipotonicidad que evoluciona a espasticidad, vómitos en la infancia temprana, estenosis pilórica ocasional, pene pequeño, hipospadias, criptorquidia, pliegues simianos, mano empuñada con el segundo dedo sobre el tercero, dermatoglifos anormales con pliegues palmar único y número alto de crestas, sindactilia cutánea del segundo y tercer orjejos, dedos cortos y asimétricos, acrocianosis de manos y pies, dislocación de cadera, metatarsos aductos, defectos cardíacos, hernia inguinal y retracción de tejidos subcutáneos sacros profundos . Estos hallazgos clínicos se encuentran presentes al nacimiento. Generalmente hay historia de actividad fetal tardía y parto prolongado. Existe hipoplasia del lóbulo frontal y del cuerpo caloso y aplasia de la parte posterior y final de este. El electroencefalograma suele ser anormal. Los rayos X pueden mostrar displasia epifisaria punctata. El diagnóstico diferencial se debe de hacer con la condrodysplasia punctata. El pronóstico es fatal hacia el primer año de vida. Mecanismo de herencia autosómico recesivo.

3) Síndrome óculo-cerebro-renal (Síndrome de Lowe) (28) ; Hallazgos clínicos: frente prominente, cabello escaso y ralo, cataratas opacas y blancas al nacimiento, megalocórnea, buftalmos, enoftalmos, glaucoma, pupilas mióticas

que no reaccionan a midriáticos, quistes dentarios, sordera ocasional, llanto agudo y pabellones auriculares prominentes, retraso mental severo, estatura por debajo de la tercera percentila, hipotonía, masas musculares disminuídas, reflejos osteotendinosos profundos ausentes o disminuídos, irritabilidad en algunos y criptorquidia. El diagnóstico se efectúa con la triada clásica de cataratas bilaterales, hipotonía y retraso mental. Hay aminoacidemia generalizada después de algunas semanas de vida. También se presentan proteinuria, glucosuria intermitente, y acidosis metabólica en el primer año de vida. Las radiografías pueden mostrar osteoporosis severa. El electroencefalograma y las biopsias de músculo, cerebro y riñones muestran cambios patológicos no específicos. El defecto básico es desconocido. El patrón de herencia es recesivo ligado al cromosoma X. Los portadores femeninos pueden mostrar opacidades lenticulares con lámpara hendida y ocasionalmente cataratas. La carga con ornitina puede producir aminoaciduria en heterocigotas.

Pronóstico: la esperanza de vida no se conoce. Aunque algunos sobreviven hasta la vida adulta, la mayoría mueren en la primera década, casi siempre por insuficiencia renal.

TABLA 3
**DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DEL SINDROME DE MILLER-DIEKER Y
 OTROS PADECIMIENTOS NO ASOCIADOS A LISENCEFALIA.**

PADECIMIENTO	HALLAZGOS CLINICOS	PATRON DE HERENCIA
Síndrome de Miller-Dieker.	Facies bizarra, microcefalia, malformaciones cardíacas.	Cromosómico
Síndrome Cerebro-Hepato-Renal (Zellweger).	Dismorfia facial, braquicefalia, frente prominente, cara redonda, hipertonía muscular severa, convulsiones, hepatomegalia, alteraciones de la función renal.	A.R.
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.	Microcefalia, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, retraso mental, espasticidad, alteraciones de genitales y de extremidades.	A.R.
Síndrome Oculo-Cerebro-Renal (Lowe).	Frente prominente, alteraciones oculares y dentarias, retraso mental, masas musculares disminuidas, insuficiencia renal.	R. ligado al X.

MATERIAL Y METODOS

El objetivo del trabajo es informar dos familias no relacionadas, cada una de ellas con un caso índice con síndrome de Miller Dieker y que presentará un patrón de herencia diferente: la primera nos sugirió originalmente un patrón de herencia autosómico recesivo y en la segunda se reconoció una alteración cromosómica en uno de los padres.

PRESENTACION DE CASOS

Caso 1 : Paciente femenino, producto de la primera gesta, obtenido por cesarea, debido a hidrocefalia, padres jóvenes de 23 y 17 años, no consanguíneos (fig. 18).

ARBOL GENEALOGICO DEL CASO 1

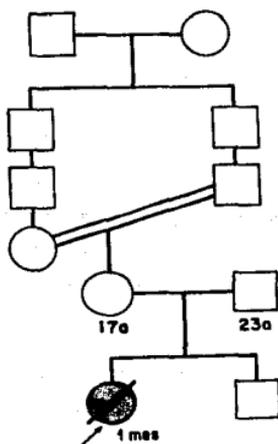


Fig. 18

Arbol genealógico de la familia del caso I

El producto falleció al mes de nacido por insuficiencia respiratoria. Clínicamente presentó macrocefalia, epicanto bilateral, puente nasal deprimido, implantación baja de pabellones auriculares, implantación baja de la línea de nacimiento de pelo, hipertrichosis, agenesia de la falange distal del quinto dedo de ambas manos, hipoplasia de la falange distal del índice derecho y de ambos anulares e hipoplasia del cuarto dedo de ambos pies (figs. 19 y 20).



Fig. 19 Vista frontal del propósitus.



Fig. 20 Vista lateral del propósitus

La autopsia reveló: macroglosia, frenillos lingual y labial superior cortos, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, paquigiria, malformación de Dandy-Walker (hipoplasia focal del cerebelo, agenesia de vermis, quiste aracnoide en la región del agujero de Magendie) y heterotopia neuroglial meníngea (figs. 21 y 22).

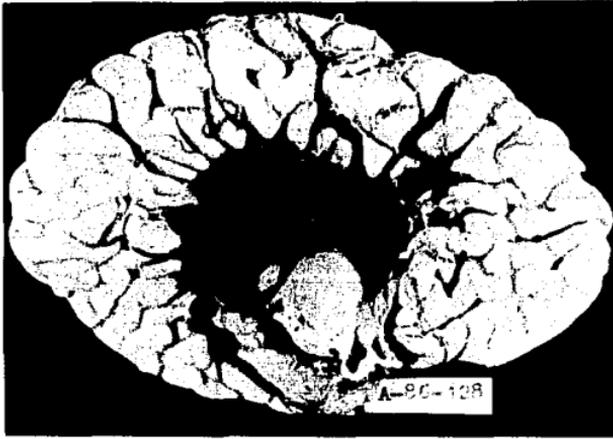


Fig. 21 Cara interna del hemisferio cerebral, presentando circunvoluciones anchas, dilatación del ventrículo lateral y ausencia de cuerpo calloso.



Fig. 22 Cerebelo pequeño con folias cerebelosas irregulares y quiste aracnoideo (malformación tipo Dandy Walker)

Cardiopatía congénita compleja caracterizada por persistencia del conducto arterioso, hipoplasia del arco aórtico, estenosis sub-valvular aórtica, persistencia de vena yugular izquierda drenando al seno venoso, fibroelastosis subendocárdica

izquierda focal y foramen oval permeable; útero bicorne, malrotación incompleta del colón tipo "ciego invertido", malformación incompleta anorrectal baja con fístula recto-vestibular y arteria supernumeraria renal izquierda.

El cariotipo de ambos padres se reportó como 46, XX y 46, XY respectivamente, sin alteraciones numéricas ni estructurales utilizando bandas gBg . No se efectuaron bandas de alta resolución. No se efectuó cariotipo al producto.

La madre tuvo un segundo embarazo cuyo estudio ultrasonográfico se reportó normal (fig. 23).

El producto único de éste segundo embarazo, del sexo masculino, no presentó alteraciones fenotípicas aparentes.

Caso 2: Paciente del sexo femenino, producto de la segunda gesta, de padres no consanguíneos, de 24 y 22 años, aparentemente sanos (fig. 24). Su peso al nacer fué de 2650 gramos y su talla de 45 cm. Desde el nacimiento presentó llanto débil, dificultad para la succión, reflejo de Moro disminuido.

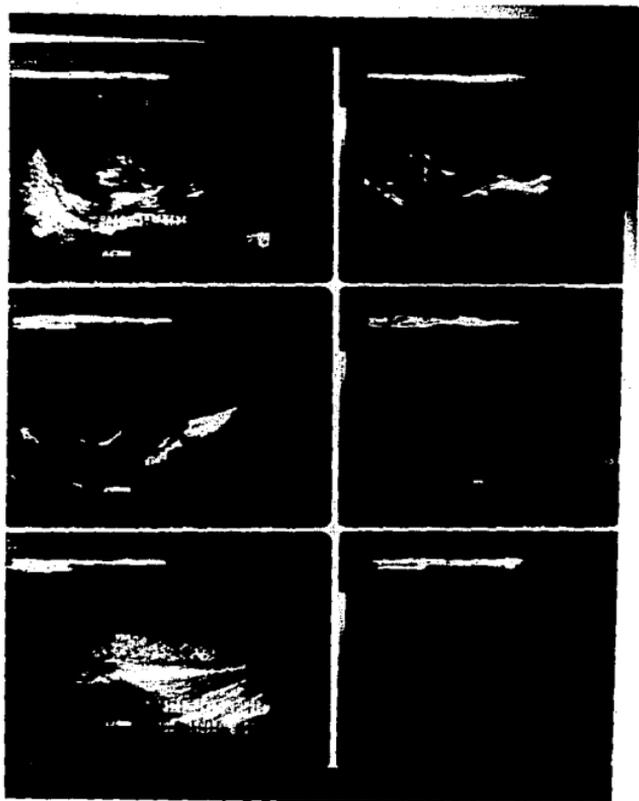


Fig. 23 Estudio ultrasonográfico del 2º embarazo de la madre.

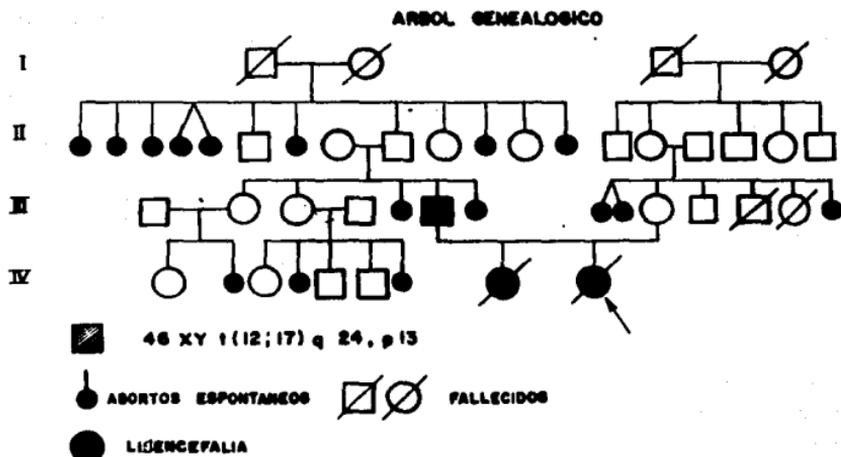


Fig. 24 Arbol genealógico de la familia del caso II

Se observó además deterioro progresivo y opistótonos y falleció con un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda a los 27 días de su nacimiento. Presenta hipertricosis, microcefalia, frente amplia, micrognatia, pliegue epicántico bilateral, hipotelorismo e implantación baja de los pabellones auriculares. Los hallazgos de autopsia evidenciaron ausencia completa de los surcos y circunvoluciones (figs. 25 y 26) en los hemisferios cerebrales. En los cortes coronales (fig. 27), se encontró una cavidad de estructura y disposición similar al ventrículo izquierdo, sin plexos coroideos y sin comunicación al sistema ventricular (malformación no descrita previamente en el síndrome de Miller-Dieker) (fig. 28). Microscópicamente se observaron múltiples heterotopías neuronales en la corteza

cerebral, en los núcleos de la base y en el bulbo (fig. 29).



Fig. 25 Vista lateral del Cerebro evidenciando ausencia completa de surcos y circunvoluciones.



Fig. 26 Cara interna del Cerebelo mostrando disminución de circunvoluciones.

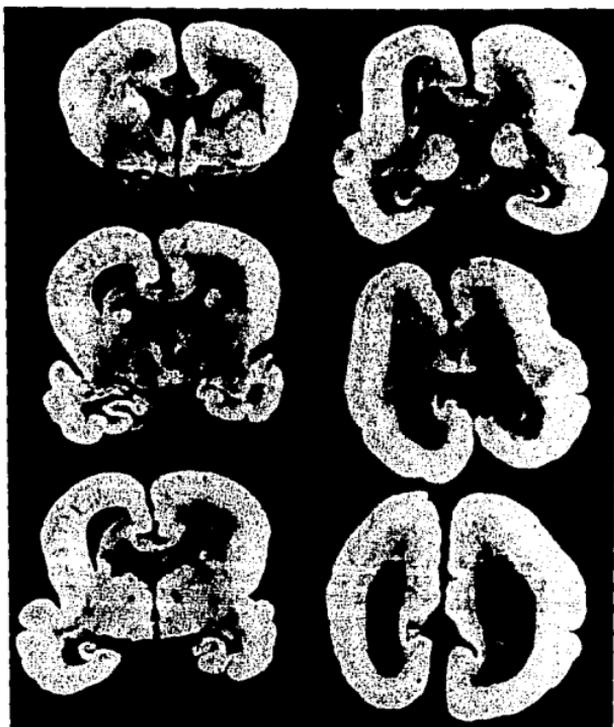


Fig. 27 Cortes coronales del cerebro, mostrando una estructura similar a ventrículo lateral izquierdo.

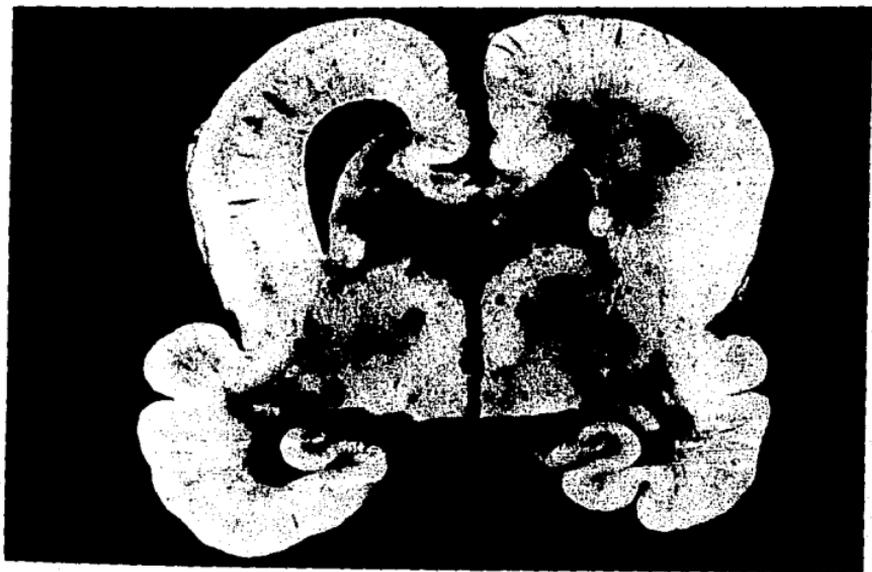


Fig. 28 Acercamiento de uno de los cortes anteriores.

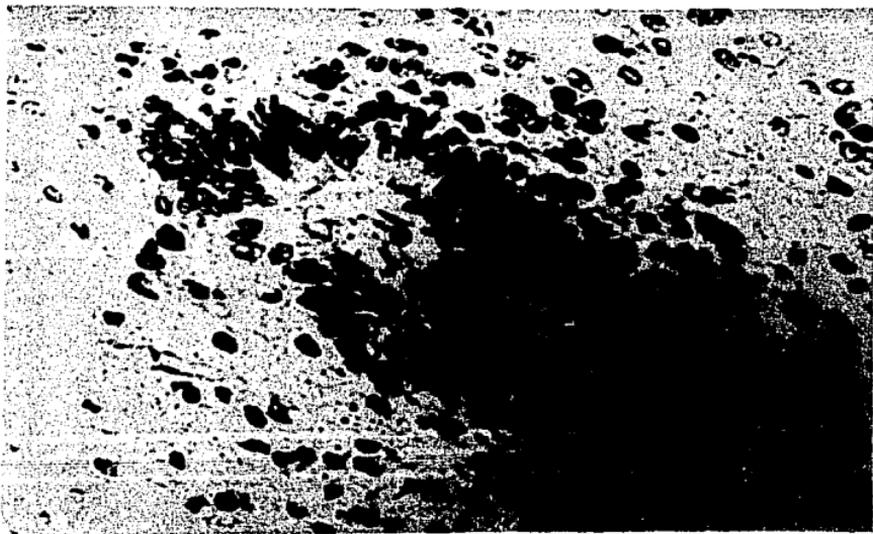


Fig. 29 Heterotopía neuronal cortical.

La historia familiar (fig. 24) reveló antecedentes de múltiples abortos en ambas líneas familiares, así como el antecedente de otro producto del sexo femenino, fallecido dos años antes con características fenotípicas similares a las de la propósitas.

El primer producto fue autopsiado, encontrándose los mismos hallazgos del caso índice, excepto la malformación en ventrículo izquierdo.

El estudio citogenético de los productos no se llevó a cabo. Se realizó estudio cromosómico de los padres, revelando en la madre un cariotipo 46, XX, sin anomalías numéricas ni estructurales, y en el padre un cariotipo - 46, XY, t(12;17) (q 24; p13) (figs. 30 y 31).

No se practicó cariotipo a los familiares del padre.

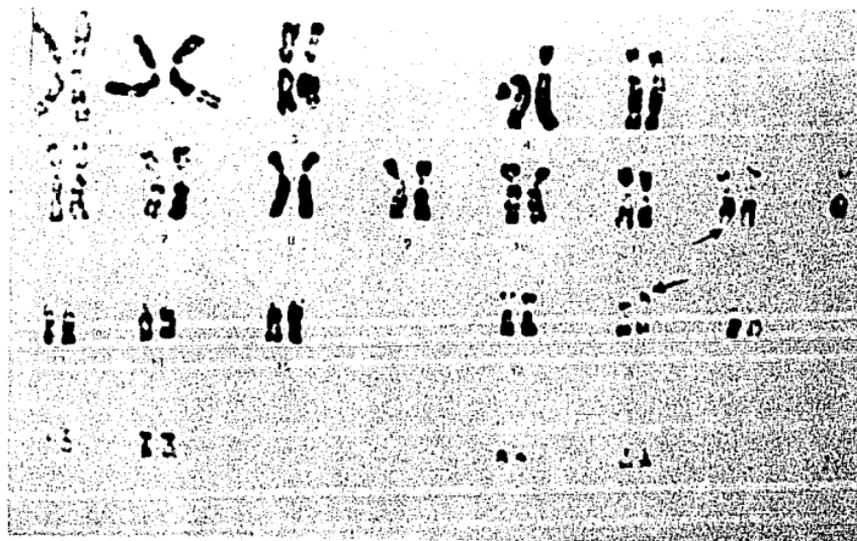


Fig. 30 Cariotipo del padre mostrando la translocación balanceada entre los cromosomas 12 y 17.

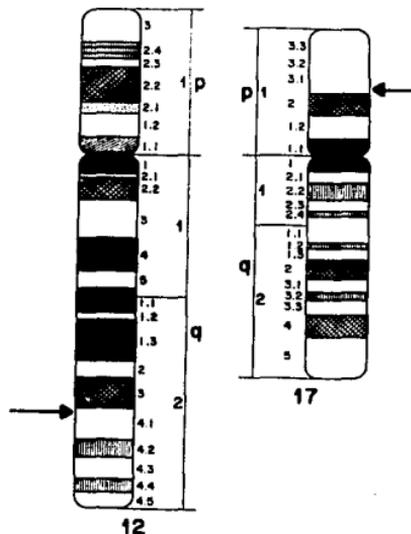


Fig. 30 Representación esquemática de los sitios de ruptura de los cromosomas 12 y 17 encontrados en el padre del caso de la familia II.

DISCUSION

Originalmente se consideró que el síndrome de Miller Dieker presentaba un patrón de herencia autosómico recesivo (1), aunque también se postuló un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X (34).

Sin embargo, se ha observado asociación de alteraciones del sistema nervioso central (lisencefalia y paquigiria) secundario al uso de ciertas drogas

tranquilizantes, como el meprobamato o el clordiazepóxido durante las primeras 6 semanas de la gestación (2, 7), aunque el mecanismo de acción es oscuro. El uso repetido de análogos de la azacitidina en ratones resulta en disminución del número celular cortical, pero sin alteración del patrón de migración de la arquitectura cortical.

El propósito del presente trabajo es presentar dos casos de síndrome de Miller Dieker con dos diferentes tipos de herencia: uno en el que ambos padres son cromosómicamente normales y en el que se pensó en un probable patrón de herencia autosómico recesivo y el otro donde se detectó alteración cromosómica en el padre. Sin embargo, debido a los adelantos obtenidos son sondas de DNA, el concepto original de un patrón de herencia autosómico recesivo actualmente está en discusión.

En el estudio del caso 1 se encontró que los padres no son consanguíneos y son fenotípicamente normales. No existen antecedentes del padecimiento en la familia y el cariotipo fue normal en ambos padres, utilizando bandas gBg. El caso índice es un paciente femenino, producto de la primera gesta, nacido por cesárea con hidrocefalia y que falleció al mes de vida extra uterina por insuficiencia respiratoria. Tanto el fenotipo, como el resultado de la autopsia confirmaron el diagnóstico de síndrome de Miller Dieker.

El análisis del árbol genealógico sugirió en un principio, y de acuerdo a los conocimientos que se tenían en el momento de elaborarlo, un patrón de herencia autosómico recesivo, que concuerda con los resultados de los estudios efectuados inicialmente por Miller y Dieker. El consejo genético original determinaba que los productos de los embarazos subsecuentes de la pareja tenía 25% de probabilidad

de presentar el padecimiento. La madre tuvo un segundo embarazo, cuyo producto fué fenotípicamente normal.

Si bien los mecanismos exactos que llevan a esta malformación se desconocen, se ha encontrado que existe una relación entre las anomalías del pallium y las disgenesias en otras áreas del sistema nervioso central, dependiendo del estadio en el que se encuentren activos los factores causales. La ausencia de heterotopias olivares y displasias cerebelares en asociación con agiria sugiere que la migración neuronal se encuentra alterada. La compactación de los opérculos, cuando se asocia a ausencia de las cápsulas interna y externa, ausencia del claustró y dismorfia claustró-ínsula (fig. 11), indican un retraso en la migración neuronal en forma localizada que ocurre antes del final del tercer mes de vida fetal (4).

Frecuentemente se asocian con la agiria y ocasionalmente con la paquigiria heterotopias olivares y disgenesias cerebelares, a pesar de no ser específicas de la lisencefalia. Las heterotopias olivares indican una interrupción de la migración neuronal tardía del labio rómbico secundario (en las márgenes laterales del cuarto ventrículo) hacia la lámina olivar ventral, entre las semanas 10 y 14 de vida fetal. Las heterotopias subcorticales cerebelares y la formación del núcleo dentado son secundarias a alteraciones de la migración neuronal mayor, cuando los neuroblastos del labio rómbico migran a la superficie externa cerebelar, formando entonces la capa granular externa; esto sucede en forma simultánea a la formación de los núcleos cerebelares por migración de las células germinales.

En raras ocasiones en que existe disgenesia olivar, paquigiria local y heterotopias subcorticales, como sucede en el síndrome cerebro-hepato-renal del

Zellweger, sugiere que existen anomalías durante la fase terminal de la migración neuronal al final del cuarto mes de vida fetal.

Jellinger (4) compara su serie de casos, con los informados en la literatura y observa que las disgenesias cerebrales encontradas en la lisencefalia (en el síndrome de Miller Dieker) van desde la paquigiria local hasta la agiria total. La gravedad y la extensión de estas malformaciones depende, en gran medida, de la edad gestacional en que se produce el daño y la falta de migración celular.

La corteza microgírica presenta una citoarquitectura de cuatro capas caracterizada por una zona interna y una zona externa y contiene todos los tipos neuronales presentes en el cerebro normal. La segunda capa presente en la zona celular externa, es la última en migrar a la corteza y se encuentra bien definida. La migración neuronal se encuentra completa en la corteza microgírica, por lo que el evento patológico ocurre después de terminada la migración, conclusión apoyada por experimentos en ratones (2).

En el caso 2 los padres eran fenotípicamente normales y no consanguíneos. En línea paterna se reconocieron numerosos abortos espontáneos del primer trimestre. En línea materna hubo también abortos, aunque un número menor. El estudio cromosómico del producto no se llevó a cabo y el estudio citogenético de los padres reveló un cariotipo normal en la madre, y una translocación en el padre entre los cromosomas 12 y 17 (fig.30), con sitios de ruptura en 12 q 24 y 17 p 13.3. Los hallazgos anteriores son similares a los de uno de los casos estudiado por Dobyns (18) y que se discutirá más adelante, con la excepción de que en ésta el cromosoma translocado era el número 7 y en nuestro caso el número 12 (fig. 31).

La revisión de la literatura muestra cuatro casos adicionales de lisencefalia con 17 p (-). En estas familias existía la concurrencia de lisencefalia, abortos múltiples y productos con malformaciones severas. En nuestro caso existen antecedentes de abortos múltiples, lo que sugiere muy probablemente que otros miembros de la familia presenten la translocación y estén segregando a sus descendientes combinaciones diversas que incluyen monosomía parcial de 17p y trisomía parcial de la región implicada del cromosoma 12, lo que daría por resultado diferentes fenotipos.

La monosomía parcial de 17p ha sido observada como resultado de una translocación familiar balanceada entre el cromosoma 17 y otros autosomas además del cromosoma 10 (en el caso de Dobyns el 7 (18) y el 12 en nuestro caso número 2).

Dobyns (16) ha estimado que utilizando técnicas moleculares en pacientes con síndrome de Miller Dieker el rango de delección visible se encuentra entre 3×10^4 a la 6×10^4 a la 6 pares de bases (pb). De esto se infiere que para la expresión del síndrome se requiere la delección de más de un locus, que podría demostrarse en la mayoría de los casos por DNA recombinante. La uniformidad del fenotipo asociado al síndrome de Miller Dieker, a pesar de las diferencias aparentes en el tamaño de la delección sugiere que pocos, quizás sólo dos genes separados por 1×10^4 a la 6pb, deberán perderse para una expresión completa del fenotipo. Van Tuinen y Dobyns (15) sugieren que el síndrome de lisencefalia aislada es un padecimiento heterogéneo, y que los casos más severos de lisencefalia aislada se parecen al síndrome de Miller Dieker excepto por las alteraciones faciales, y que el gen responsable de la lisencefalia se encuentra en

la región crítica del síndrome de Miller Dieker. Por lo tanto, en algunos casos de lisencefalia aislada ésta podría ser secundaria a una disfunción de un gen mayor de "lisencefalia" localizado en la región crítica del síndrome de Miller Dieker. Por lo tanto, los diferentes mecanismos involucrados en la producción del síndrome de Miller Dieker y de la lisencefalia pueden ser diferenciados a nivel molecular.

Estudios recientes utilizando sondas de DNA, han demostrado microdeleciones cromosómicas en enfermedades consideradas Mendelianas, como en la coroidenemia, la enfermedad de Norrie, poliposis coli familiar, retinoblastoma, y la distrofia muscular de Duchenne (15), en forma similar a las microdeleciones encontradas en el síndrome de Miller Dieker.

El descubrimiento de una pequeña deleción en pacientes con síndrome dismorfológico no es motivo de sorpresa, ya que se han descrito pacientes con síndrome de Prader Willi y del (15) (q11-q12), síndrome de Langer Gledion con del (18) (q22), síndrome de Di George con del (22) (q11) (6), y tumor de Wilms y aniridia con del (11) (p13) (14).

Todos estos padecimientos han sido incluidos dentro de la categoría de desórdenes genéticos denominados "síndrome de gen contiguo" (14) y que se caracterizan por deleciones sutiles detectables solo por DNA recombinante. Los fenotipos reconocibles de estos síndromes resultan de deleciones de algunos genes funcionales no relacionados, contiguos en el cromosoma. Se ha propuesto como mecanismo causal general la deleción de loci múltiples no relacionados (14). Esto provee un modelo plausible para definir las bases genéticas de la lisencefalia aislada: la lisencefalia y el resto de las anomalías del síndrome de

Miller Dieker podría ser el resultado de una alteración en loci separados pero contiguos en 17p, por lo que una mutación del locus de la lisencefalia, exclusivamente, podría ser la causa de la lisencefalia en forma aislada (14). Estos datos sugieren que existe una asociación entre la etiopatogenia del síndrome de Miller Dieker y la lisencefalia aislada.

Van Tuinen y Dobyns (16) utilizaron los estudios citogenéticos efectuados en un individuo con síndrome de Prader Willi con una translocación no balanceada entre los cromosomas 15 y 17 y en las regiones respectivas q13 y p13.3, pero que no presentó síndrome de Miller Dieker.

Goutieres (35) también encontró una alteración en los cromosomas 15 y 17 en dos hermanos con síndrome de Miller Dieker diagnosticado en forma clínica y con estudio patológico. Las bandas de alta resolución demostraron un cariotipo en uno de los pacientes de 46,XX, -17+der(17) t(15;17) (q26;p13) pat, y una translocación balanceada en el padre: 46,XY, t(15;17) (q26; p13). El otro paciente aparentemente no presentó alteración cromosómica.

Sin embargo, Van Tuinen (14) no encontró, de acuerdo a su último reporte, microdeleciones de 17p en sus dos pacientes con lisencefalia aislada, ni en un tercer caso con algunas alteraciones fenotípicas parciales del síndrome de Miller Dieker asociadas con una traslocación t(15;17) (q15;p11.2). En contraste, en 8 pacientes con síndrome de Miller Dieker se encontraron microdeleciones en 17p (14). Estos hallazgos son explicados por el autor de la siguiente manera: en la lisencefalia aislada no se esperaría encontrar una deleción en 17p si la etiología es diferente a la etiología del síndrome de Miller Dieker. Sin embargo, las sondas que se usaron para detectar las microdeleciones no fueron adecuadas para detectar pérdidas mucho más pequeñas (1x10 a la 6pb).

Kwiatkowski y colaboradores (36), utilizando sondas de fragmentos de DNA (RFLP) en un paciente con síndrome de Miller Dieker y en análisis de híbridos celulares de once pacientes con el síndrome y deleción parcial del cromosoma 17, encontraron una deleción en el gen de la profilina tanto en su propio paciente como en cuatro de los otros pacientes estudiados.

La profilina es una proteína monomérica de unión a la actina que se expresa a niveles relativamente altos en células de mamíferos. Su función importante consiste en el transporte de monómeros de actina, aunque la afinidad por la actina se reduce por la unión de polifosfoinositidos *in vitro*. Las interacciones reversibles entre la profilina y la actina y la profilina y los fosfoinositidos ocurren *in vivo* para permitir la regulación del ensamblaje de los filamentos de actina en respuesta a los eventos significativamente mediados en la superficie celular. El gen funcional de la profilina se ha localizado en 17p13, en forma isomérica única, y confirmado por el aislamiento de un mRNA único de la profilina. Sin embargo, reportes recientes describen el aislamiento de una profilina con una composición diferente de aminoácidos de un sarcoma murino (células de "sarcoma 180").

El estudio de un grupo de células somáticas híbridas con deleciones distales de 17p definen la localización del gen de la profilina a 17p13.3. Esta es la localización más telomérica de cualquier gen clonado en 17p hasta ahora. Anteriormente, el antígeno tumoral p53 y la RNA polimerasa II fueron los genes más distalmente en 17p, en el intervalo p13 100-p13.105 (Van Tuinen et al, 1988) (36).

Muchos de los casos del síndrome de Miller Dieker presentan una deleción detectable citogenéticamente en el cromosoma 17p, y que se localiza en la

subbanda 13.3 . El gen de la profilina es el único gen funcional reconocible que se encuentra perdido cuando menos en alguno de los pacientes con síndrome de Miller Dieker. El hecho de que no se encuentre perdido en pacientes con deleciones más pequeñas, pero visibles o en deleciones submicroscópicas indica que la profilina no juega un papel importante en los hallazgos fenotípicos primarios en el síndrome, como sucede en el defecto de la migración neuronal que produce la lisencefalia.

Puede ser de interés el examinar los tejidos de pacientes con síndrome de Miller Dieker que han perdido una copia del gen de la profilina, para determinar si existen alteraciones detectables en los niveles de profilina celular. Si la profilina, en efecto, se encuentra disminuida, entonces los efectos en la estructura celular, la organización en los filamentos de actina y el metabolismo del fosfoinosítido pueden ser de interés, en tanto que la profilina podría postularse como factor importante en todos estos procesos.

Van Tuinen y colaboradores (15) en 1988, encontraron que los genes para la cadena pesada 2 de la miosina, el antígeno tumoral p53 y la RNA polimerasa II, previamente mapeados en 17p no están incluidos en la región deletada del SMD, y por lo tanto es poco probable que jueguen un papel importante en la patogénesis.

Dobyns (44) en uno de sus últimos estudios reporta los resultados de los estudios clínicos, citogenéticos y moleculares efectuados en 27 pacientes con síndrome de Miller Dieker diagnosticados en 25 familias. El análisis cromosómico demostró una deleción en 17p13 en 14 de 25 probandos. Los estudios realizados

utilizando células híbridas permitieron la detección de la deleción en 19 de 25 probandos, incluyendo 7 en los que el análisis cromosómico fue normal. Cuando se combinaron los datos citogenéticos y moleculares, la deleción se encontró en 21 de 25 probantes. El origen parental de las selecciones de novo se determinó en 11 pacientes, con un origen paterno en 7 pacientes y un origen materno en cuatro pacientes. En uno de los pacientes en los que no se encontró la deleción por ninguna de las técnicas utilizadas, se piensa que posiblemente se encuentre delecionada la región, aunque en forma no uniforme, y posiblemente se haya detectado únicamente un alelo. Los otros tres pacientes en los que no se encontró la deleción, fueron heterocigotos en esta región.

La sugerencia de Dobyns en este reporte hace suponer que los tres pacientes en los que no se demostró la deleción, presentan deleciones muy pequeñas y que involucran la región crítica del padecimiento y que no es posible detectar con los estudios actuales. Estos tres pacientes no representan, sin embargo, un dato convincente para determinar un tipo de herencia autosómico recesivo.

Lo mismo sucede con los últimos estudios de Schartz (17) y de Van Tuynen y colaboradores (14), que reducen el número de casos del síndrome de Miller Dieker atribuibles a fenocopia y a un patrón de herencia autosómico recesivo utilizando sondas de DNA.

Dhellenmes y colaboradores, hacen especial hincapié en la clasificación por Dobyns 1984: 1.- El síndrome de Miller Dieker con anomalías del cromosoma 17. 2.- El síndrome de Miller Dieker sin anomalía evidente del cromosoma 17.

3.- Un desorden con manifestaciones parecidas a las del síndrome de Miller

Dieker pero sin alteraciones en el cromosoma 17 (síndrome de Norman Roberts);

4.- Una forma sin el dismorfismo facial característico y sin ocurrencia familiar.

Ledbetter y colaboradores en 1988 describieron dos pacientes con duplicaciones en tandem variables (VNTR) que revelaron una región de 15 kb conteniendo islotes que probablemente se pueden utilizar como marcadores. En dos pacientes con síndrome de Miller Dieker y cariotipo normal, se ha demostrado una delección en el cromosoma 17 paterno derivado utilizando una combinación de hibridación de células somáticas, RFLP y estudios densitométricos. Esta de delección submicroscópica sugiere que todos los pacientes con síndrome de Miller Dieker pueden presentar deleciones a nivel molecular. Para un diagnóstico rápido, Batanian y colaboradores en 1990 utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en asociación y con la sonda YYNZ 22 (D 17 S 5) un marcador VNTR altamente polimórfico en un análisis de 118 personas normales, demostró 12 alelos en un rango de tamaño que variaba de 168 a 938 pb.

Aproximadamente el 90% de los síndromes con Miller Dieker presentan deleciones submicroscópicas en 17p13.3.

Las técnicas tales como la hibridación in situ, la PCR y Southern Seotling Blothing del método más rápido y sensible de la detección de la delección.

Esto implica que el estudio de un paciente con el padecimiento, debería incluir estudios citogenéticos, e, idealmente, estudios moleculares, excluyendo, en última instancia, el patrón de herencia autosómico recesivo como causa del padecimiento. La función del gen, hasta el momento, sigue siendo desconocida.

CONCLUSION

El Síndrome de Miller Dieker, es un padecimiento que fué considerado durante mucho tiempo como mendeliano. Con la aplicación de las recientes técnicas de biología molecular, se ha podido establecer, que muchos de los casos del padecimiento presentan una micro delección en 17p 13.3, incluyendo algunos de los clasificados originalmente como autosómico recesivo.

Es conveniente hacer resaltar que existe un grupo amplio de padecimiento que originalmente fueron clasificados como mendelianos, pero en los que se encontró posteriormente una alteración estructural; este grupo heterogeneo abarca síndromes dismorfológicos y oncológicos específicos. El Síndrome de Miller Dieker debido a las alteraciones estructurales encontrados, ha sido incluido en este grupo.

Los últimos estudios de Schartz (17) y de Van Tuynen y colaboradores (14), reducen el número de casos del Síndrome de Miller Dieker atribuibles a fenocopia y a un patrón de herencia autosómico recesivo utilizando sondas de DNA. Esto implica que el estudio de un paciente con el padecimiento debería incluir estudios citogenéticos, e, idealmente, estudios moleculares, excluyendo, en última instancia, el patrón de herencia autosómico recesivo como causa del padecimiento. La función del gen, hasta el momento, sigue siendo desconocida.

BIBLIOGRAFIA

- 1) McKusick, V. Mendelian Inheritance in Man. The Johns Hopkins University Press. 7a. Ed. 1086. (24720 Catalog) 1986.
- 2) Lyons K. Gilbert E. Kovaggia E. Opitz J. The Miller Dieker syndrome. Pediatrics 66 (2): 277- 281. Aug. 1980.
- 3) Robain O, Dhermy P, Dufu J L, Blanchk M F, Dulac O, Bursztyng J. Oculocerebral anomalies in Walker's Lissencephaly. Fr Oftalmol (France), B (1): 59-72. 1985.
- 4) Jellinger K, Rett. Agyria-pachygyria (lissencephaly syndrome). Neuropediatric. 7 (1); 66-91. 1976.
- 5) Roberts N. Sirois M. Tremblay J . Lissencephaly. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 39-46. Feb. 1976.
- 6) Ferrer I, Fabregues I, Cierdo N C. A Golgi Study of the six layer of the cerebral cortex.III. Neuronal changes du-ring normal and abnormal cortical folding. J Anat HBB; 1152; 71-82. Jun. 1987.

- 7) Krawinkel MB, Ernst M et al. Lissencephaly, abnormal lymph nodes and T-cell deficiency in one patient. *Am J Med Genet* 33:436-43, 1989.
- 8) Macaya Ruiz A, Roig Quilis M et al. Walker Warburg syndrome; cerebro-ocular dysgenesis and congenital muscular dystrophy. *Am Esp Pediatr* 31 (5): 465-69. Nov. 1989.
- 9) Hughes H, Goldstein D. Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta blockers, and caffeine. *J Med Genet* 25; 396-99; 1988.
- 10) Lee M H, Haddad R, Rabe H. Alterations learning deficit in ferrets with transplacental induced lissencephaly. *Neuroteratol Lab. N.Y. State Inst. Basic Sci. Mental Retardation* 25-26; June 1981.
- 11) Pavone L, Gullotta F et al. Isolated Lissencephaly: report of four patients from two unrelated families. *J child Neurol* 5 (1); 52-9 Jan. 1990.
- 12) Moore K. "Embriología Clínica". Editorial Interamericana. México. 1a. Edición. Capítulo 18; Sistema Nervioso. 303-31. 1975.
- 13) Langman, "Medical Embriology". Ed. Williams and Wilkins. E.U.A. 290-328 2a. ed.

- 14) Dobyns W, Straton R F, Parke G T, Greanberg F, Muasbaum R L, Ledbetter D. Miller Dieker Syndrome. Lissencephaly and monosomy 17p. J Pediatr 102; 552-58. Apr. 1983.
- 15) Van Tuinen, P., Dobyns, W. B.; Rich, D.C. at 1a. Molecular detection of microscopic and submicroscopic deletions associated with Miller Dieker Syndrome. Am J Hum Genet 43; 587-96; 1988.
- 16) Crosley C J, Mitler N S, Gardner L I. Mosaic deletion 17p; a mild expression of Miller Dieker syndrome Am J Hum Genet 39 (3); 58. Sept. 1986 (suppl).
- 17) Van Tuinen P, Dobyns W B, Ledbetter D H. Molecular detection of visible and submicroscopic deletions in Miller Dieker syndrome. Am J Hum Genet. 41 (3); 144. Sept, 1987 (Suppl).
- 18) Schwartz Ch M, Johnson J P, Hollycross B et. 1a. Detection of submicroscopic deletions in band 17p13 in patients with the Miller dieker syndrome. Am J Hum Genet 43; 597-604; 1988.
- 19) Moreno-fuenmayor H, Zachai E H, Mellman W J, Aronson M. Familial partial trisomy of the long arm of chromosome 10 (q24-26). Pediatrics 56: 756, 1975

- 20) De Grouchy L, Turleau C. Atlas de anomalies chromosomiques. 2^e Edition. S.F. Elsevier 1987. p. 40. (Paris) 1977.
- 21) Chusid J. "Neuroanatomia correlativa y neurologia funcional". El Manual Moderno, Mexico. 1^a Ed. 1983.
- 22) Jellinger KA. Neuroembriological aspects of infantile spasms. *Brain Dev* 10; 1: 342-57; 1987.
- 23) Damska M, Wisniewski K et al. Lissencephaly: two distinct clinico pathological types. *Brain Dev (Japan)* 5 (3); 302-10; 1983.
- 24) Dobyns W, Pagon R, Armstrong D et al. Diagnostic criteria of Walker Warbourg syndrome. *Am J Med Genet.* 32; 195-210. Feb. 1989.
- 25) Ramirez R E. Sonographic recognition of lissencephaly Agyria. *Am J Neuroradiol (USA)* 5/6; 830-831; 1984.
- 26) Harper I R. Infantile spasms associated with cerebral agyria. *Developmental Medicine and Child Neurology* 9; 460-63; 1967.
- 27) Byrd S E, Bohan T P et al. the CT and MR evaluation of lissencephaly. *AJNR* BAG 9 (5); 923-927; Sept. 1988.

- 28) Goodman, R.M. and Gorling, R.J. "Atlas of the face in genetic disorders". The C.V. Mosby Company, Saint Louis, E.U.A. 240,296 y 352. Second edition. 1977.
- 29) Warburg M. Ocular malformations of lissencephaly. *Eur J Pediatr* **End** 146 (5); 458-67; Sept. 1987.
- 30) Sasuki M, Yoshioka K, Yanogisowa T et 1a. Lissencephaly with congenital muscular dystrophy and ocular abnormalities; cerebro-oculo-muscular syndrome. *Childs Nerv Syst* **CNP** 5 (1); 35-37; Feb. 1989.
- 31) Dobyns W B, Pagon R A, Armstrong D et 1a. New diagnostic criteria for Walker Warburg syndrome. *Am J Med Genet* **39** (3;59; Sept. 1986 (Suppl).
- 32) Ostroskaaya T, Lazduk G. Cerebral abnormalities of the New Laxova Syndrome. *Am J Med Genet* **330** (3); 747-56; Jul. 1988.
- 33) Massa G, Basaer P, Ceulemans B, Van Eldere S. Arthrogryposis multiplex congenita associated with lissencephaly; a case report. *Neuropediatrics*. **NEA**; 19 (1); 24-26; Feb. 1988.
- 34) Mckusick, V. Herencia mendeliana en el hombre. Ed. *El Manual Moderno*. 1a. ed. 1971.
- 35) Goutieres F, Aircardi J, Rethare M O, Prieur M, Lejeune J. *Familial Miller Dieker*

- syndrome and (15;17) chromosome translocations. Arch Fr Pediatr 71; 501-4; aug-sept. 1987.
- 36) Kwiatkowski D J, Aklog J et 1a. Identification of the functional profilin gene, its localization to chromosome subband 17p13.3, and demonstration of its deletion in some patients with Miller Dieker Syndrome. Am J Hum Genet 46:559-67. 1990.
- 37) Dobyns W B, Stratton R F, Greenberg F. Syndromes with lissencephaly. I: Miller Dieker and Norman Roberts syndromes and isolated lissencephaly. Am J Med Genet 18 (3); 509-26; Jul. 1984.
- 38) Marchal G, Ardermann F, Tampier J, Robitaille Y, Melanson D et 1a. Generalized cortical dysplasia manifested by diffusely thick cerebral cortex. Arch Neurol (Chic) 46 (4); 438-44. Apr. 1989.
- 39) Bougerra L, Bousnina S. Infantile spasms and lissencephaly. A propos of 2 cases. Pediatrie 45 (1): 21-3; 1990.
- 40) Farrell S A, Toi M L, Leadman R G, Davidson R G et 1a. Prenatal diagnosis of retinal detachment in Walker Warburg syndrome. Am J Med Genet 28 (3); 619-24; Nov. 1987.
- 41) Carpenter N J, Leichtman C O, Stamper S, Say B.I. An infant with ring 17

chromosome and unusual dermatoglyphs; a new syndrome. *Med Genet* 18; 234; 1981.

42) Ledbetter D H. Microdeletions of chromosome 17p13 in Miller Dieker syndrome and isolated lissencephaly sequence. *Proceedings of the 8th. International congress of human genetics. The Washington Convention Center, USA; 11; 6-11 Oct. 1991.*

43) Wano A K, Ledbetter S A, Ledbetter D H. Detection of deletions and cryptic translocations by in situ hybridization in Miller Dieker syndrome. *Proceedings of the 8th. International congress of human genetics. The Washington Convention Center, USA; 309; 6-11 Oct. 1991.*

44) Dobyns W B, Curry C J R, Hoyme H, Turlington L, Ledbetter, D H. Clinical and molecular diagnosis of Miller Dieker syndrome. *Am J Hum Genet* 48; 584-91; 1991.

45) McKusick, V. *Mendelian Inheritance in Man. The Johns Hopkins University Press. 13a. Ed. 1992.*