

DISPLASIA CAMPOMELICA Y REVERSION SEXUAL XY EN GEMELAS MONOCIGOTAS

HUMBERTO ARBOLEDA G.*
CLARA ARTEAGA D.*
LUIS QUINTERO R.*
EMILIO YUNIS T.*

INTRODUCCION

La nomenclatura Internacional de las Enfermedades Constitucionales de los huesos adoptó en 1979 el nombre de Displasia Campomélica (DC) (Rimon., 1979) para referirse al cuadro clínico de incurvamiento congénito de los huesos largos descrito por Maroteaux et al., (1971).

El progreso alcanzado en diferentes estudios ha permitido la diferenciación de la DC de otras enfermedades óseas que presentan incurvamientos de los huesos largos en el momento del nacimiento; los análisis familiares de los pacientes afectados han contribuido además a postular una herencia autosómica recesiva para el problema.

En los últimos años la DC también adquirió particular importancia por el hallazgo de reversión sexual XY en un alto número de casos, por lo que se ha tomado como uno de los modelos a estudiar en la diferenciación sexual, sus mecanismos de control, regulación y acción.

En la literatura científica se han informado más de cien casos de DC, pero son pocos los mencionados de gemelos con esta entidad; esto hace importante informar la presencia del cuadro de DC y reversión sexual XY en un par de gemelas monocigóticas estudiadas en el Laboratorio de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, discutiendo aspectos relacionados con la clasificación y con las alternativas encontradas en la diferenciación sexual.

MATERIAL Y METODOS

Caso No. 1

Paciente de sexo femenino, primera gemela, producto de embarazo normal de 34 semanas de duración. La edad de los padres era de 17 años y no existía consanguinidad entre ellos ni antecedente de malformaciones congénitas ni de enfermedades óseas en sus familiares. El parto fue normal; las gemelas compartían una sola placenta. De una segunda unión de la madre nació meses después un hijo normal.

El examen físico reveló talla de 36 cms., peso 1.200 grs., envergadura 27 cms., segmento inferior 12 cms.,

* Sección Genética. Departamento Morfología.

distancia intercántica 50 y 21 mms., PC 25 cms., distancia intermamilar 6.5 cms. En el cráneo, de configuración normal, se encontró la fontanela anterior amplia, facies aplanadas con frente amplia, hendiduras palpebrales estrechas, borde antimongoloide de los ojos e hipertelorismo, base nasal amplia y alta, punta de la nariz

gruesa, amplia y aplanada, septum nasal prominente. Las orejas tenían forma rectangular, displásicas y de implantación baja; había hipoplasia de huesos malares, micrognatia, filtro largo, boca pequeña con los ángulos de los labios inclinados hacia abajo; (fig. 1) el paladar era ojival y el cuello corto.

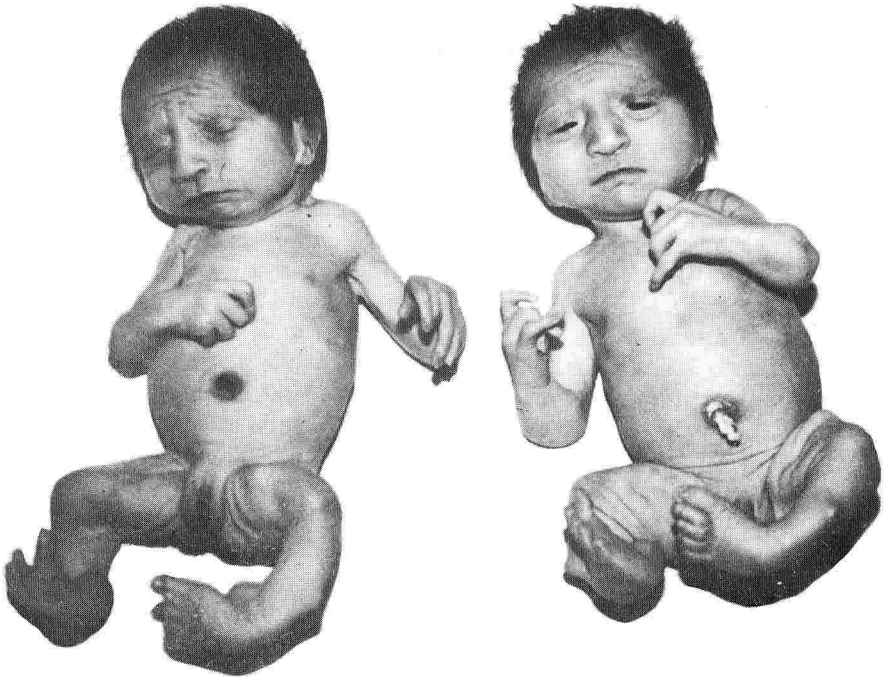


Figura 1. Las gemelas estudiadas en el período de R.N.; a la izquierda la primera gemela (caso No. 1). Nótese las principales características faciales: aplanamiento, puente nasal prominente, nariz gruesa, micrognatia, orejas displásicas. El cuello es corto y el tórax estrecho; son evidentes el acortamiento e incurvamiento de los miembros superiores e inferiores, con fosetas cutáneas. En la gemela No. 2 la orientación de los incurvamientos femorales es diferente.

El tórax se encontró estrecho y había escoliosis de convexidad derecha; los brazos tenían apariencia normal, pero los codos estaban limitados funcionalmente para la extensión. Por el contrario, en el tercio superior de los antebrazos, en la región posteroexterna, se apreciaba incurvamiento y

angulación ósea, con foseta cutánea a esa altura. Los dedos de las manos eran ahusados y presentaban campodactilia y clinodactilia del 3° y 5° dedos de la mano izquierda y clinodactilia en el 5° de la mano derecha. (Fig 2).



Figura 2. Las gemelas estudiadas en el período de R. N.; a la izquierda la primera gemela (caso No. 1). Nótese las principales características faciales: aplanamiento, puente nasal prominente, nariz gruesa, micrognatia, orejas displásicas. el cuello es corto y tórax estrecho; son evidentes el acortamiento e incurvamiento de los miembros superiores e inferiores, con fosetas cutáneas. En la gemela No. 2 la orientación de incurvamientos femorales es diferente.

Los muslos, principalmente el derecho, se hallaban en abducción, con los fémures incurvados y angulados en la parte media, en dirección antero interna: había foseta cutánea a ese nivel. Las tibias también estaban incurvadas, con angulación y foseta cutánea en el tercio inferior del hueso, hacía la parte anteroexterna; existía equino varo bilateral. Los genitales externos eran femeninos, de aparien-

cia normal. La paciente era hipotónica. (fig 3).

En el período neonatal y en los días subsiguientes su evolución clínica fué satisfactoria, pero a los 27 días fué hospitalizada con cuadro de dificultad respiratoria la que precipitó la muerte en esa fecha.

Estudio Radiológico La configuración y osificación del cráneo eran normales;

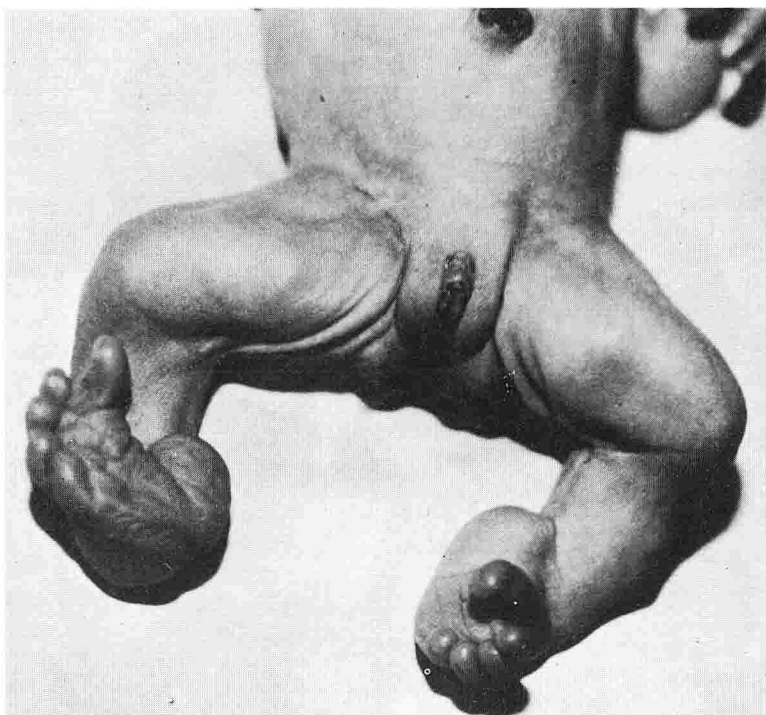


Figura 3. Detalle de los miembros inferiores del caso No. 1. El incurvamiento de fémures y tibias es severo; los fémures presentan los puntos de angulación en las regiones anteriointeriores. Equino varo bilateral. Genitales femeninos normales.

los huesos de la cara hipoplásicos. El tórax, de forma acampanada, tenía 11 costillas delgadas y las escápulas mostraban tamaño normal. No fue posible precisar detalles sobre osificación del esternón. En la columna cervical había hipoplasia de los cuerpos vertebrales y cifosis importante. (fig. 4) A nivel dorso-lumbar se pudo precisar una leve escoliosis, mientras que en la pelvis los iliacos eran hipoplásicos y verticalizados; había aumento del espacio interisquial y luxación bilateral de caderas. (fig. 5).

En los miembros superiores los codos se encontraron luxados, los huesos del antebrazo cortos, con leve incurva-

miento de los radios, con punto de angulación por encima de la parte media; no se apreciaron braquidactilias. Los fémures, tibias y peronés tenían severos incurvamientos, con la angulación de los primeros dirigida hacia la parte interna en tanto que la de los segundos se orientaba externamente. Estaban presentes las epífisis distales de los fémures, pero no las proximales de las tibias; (fig 5) los nucleos de osificación en el cuello del pie estaban presentes.

Estudio patológico El único hallazgo llamativo a nivel macroscópico se encontró en los pulmones, los cuales tenían consistencia aumentada.

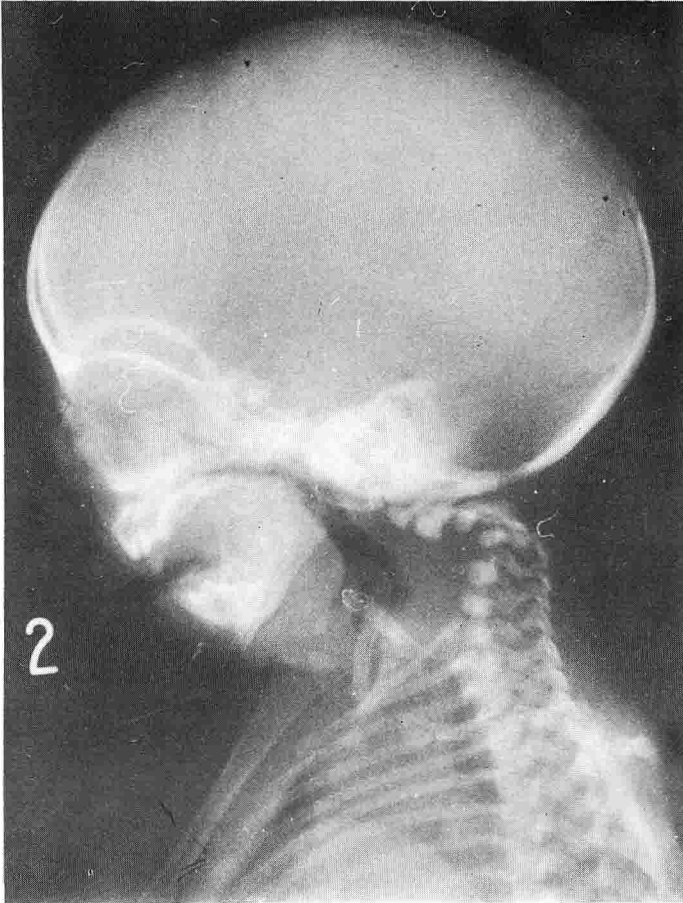


Figura 4. RX de cráneo del caso No. 1. Nótese la desproporción cráneo-facial y la hipoplasia de las vértebras cervicales.

En el estudio histológico se encontró bronconeumonía y neumonitis intersticial. Los cortes descalcificados del fémur en el sitio de angulación mostraron una placa ósea compacta dividiendo al hueso, con tejido esponjoso a ambos lados de la placa, y médula ósea normal. La placa tenía un centímetro de ancho, terminaba en punta y su extremo comprometía al periostio. Las gónadas estaban constituidas por tejido ovariano normal; en

otros órganos no se halló ninguna anomalía.

Caso No. 2

Corresponde a la segunda gemela, cuya descripción clínica concuerda en gran parte con la de su hermana, aunque las medidas antropométricas eran menores (figs. 1 y 2), con 900 grs. de peso, 30 cms. de talla, envergadura 25 cms., segmento inferior 11 cm., PC

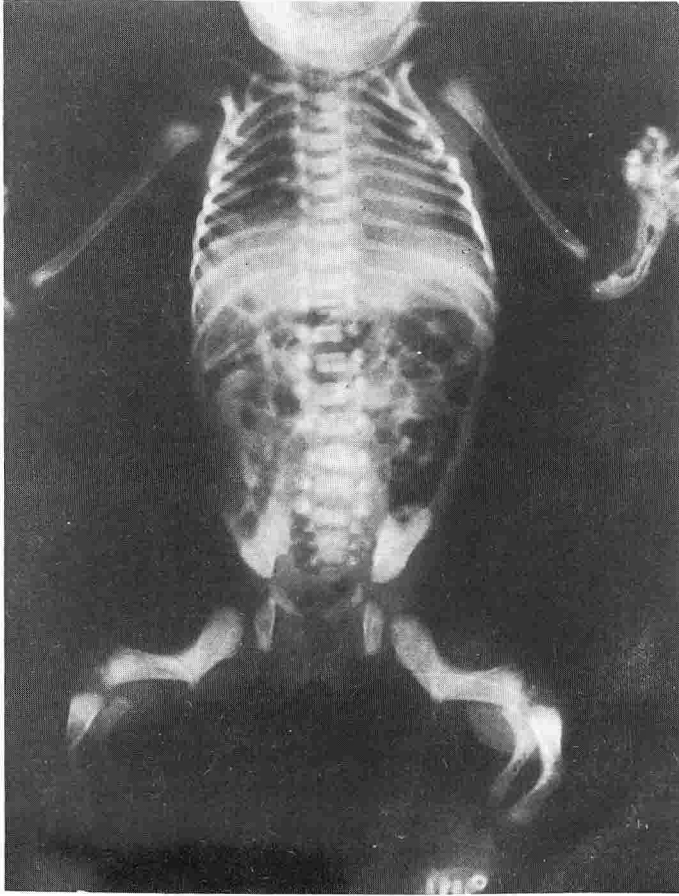


Figura 5. Caso No. 1 RX de cuerpo entero en donde se observan 11 pares de costillas, delgadas, incurvamiento en antebrazo, pélvis hipoplásica; la dirección del incurvamiento femoral se hace en dirección interna bilateralmente.

26 cms., distancia intercántica 45 y 20 mms., PT 22 cms., distancia intermiliar 5 cms. El cráneo era dolicocefálico con fontanela anterior amplia, lo mismo que la frente; facies de aspecto aplanado, presentaba hendiduras palpebrales estrechas con borde antimongoloide, hipertelorismo, nariz de base amplia y alta con punta ancha, gruesa y desviada, septum nasal prominente (fig. 6). Los pabellones auriculares, como en la primera gemela, tenían forma rectangular, eran displásicos y de implantación

baja; el filtro era largo y había micrognatía; en la cavidad oral el paladar blando estaba hendido.

El tórax era acampanado y en la columna se evidenció escoliosis; la apariencia de los brazos era normal con articulaciones de los codos fijas y limitación para la extensión de los antebrazos, los que estaban incurvados, con angulación y foseta cutánea en la región posteroexterna del tercio superior del miembro; los dedos de las



Figura 6. Caso No. 2. En la cara sobresalen el aplanamiento, hipertelorismo, hendiduras palpebrales estrechas, puente nasal, prominente, punta nasal ancha y bulbosa; labios delgados, micrognatia. Dedos de las manos ahusados con campodactilias.

manos eran ahusados y presentaban campodactilias. La pelvis era muy angosta. Los fémures incurvados con angulación y foseta cutánea orientadas en distintos sentidos, internamente en el lado derecho y posteroexterno en el izquierdo. Ambos muslos se encontraban en abducción. Las tibias, también incurvadas, tenían angulación y foseta cutánea en la zona anteroexterna (figs. 1 y 2); como la hermana, presentaba equino varo bilateral e hipotonía.

La evolución y sobrevida de la paciente fueron similares a los de la primera gemela.

Estudio Radiológico La concordancia a nivel radiológico entre las dos

gemelas fué notable. El cráneo era muy semejante al de la hermana, pero el tórax más pequeño, con 12 costillas y escápulas normales. Había hipoplasia de varios cuerpos de la columna cervical, pero en mayor grado que en la hermana (fig. 7); la escoliosis era más marcada. Los iliacos eran estrechos, hipoplásicos y verticalizados, con aumento del espacio interisquial y las caderas estaban luxadas bilateralmente; en los miembros los hallazgos fueron muy similares a los de la primera gemela, con excepción del incurvamiento femoral, el cual se orientaba internamente en el lado derecho, y en sentido externo en el lado izquierdo (fig 8).

Estudio Patológico La relación de los hallazgos de patología coinciden exactamente con los señalados en la primera gemela; las únicas diferencias se observaron en el peso de los órganos internos, menores en la segunda gemela; la palidez y la desnutrición eran más notables en esta paciente.

Estudios citogenéticos Los análisis cromosómicos se adelantaron en las dos gemelas partiendo de cultivo de linfocitos según métodos tradicionales. Se emplearon técnicas de Bandas Q y Bandas R para definir el cariotipo, 46, XY en todas las metafases analizadas en cada uno de los casos.

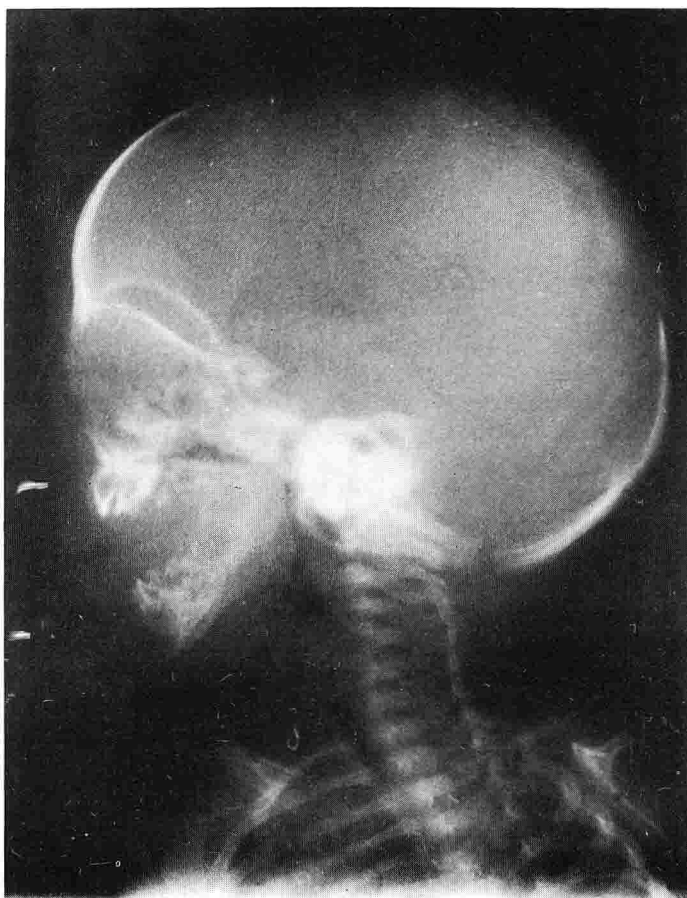


Figura 7 .RX de cráneo del caso No. 2. Hay desproporción cráneo-facial y la hipoplasia de las vértebras cervicales es menos severa que en el caso No. 1.



Figura 8. Caso No. 2.RX de cuerpo entero. Hay marcada escoliosis dorso lumbar, pelvis hipoplásica e incurvamiento de huesos largos. Importante acortamiento mesomérico en los miembros superiores; orientación del incurvamiento de los fémures en distintas direcciones.

DISCUSION

Este es el segundo informe de DC y reversión sexual XY en gemelos monocigotos, después de los informados por Moedjono et al., (1980); otros gemelos, dicigóticos y sin anomalías en la diferenciación sexual fueron informados por Fraccaro et al., (1980).

La monocigocidad de nuestras pacientes se sustenta tanto en la existencia de una sola placenta como

en la concordancia hallada en el análisis de los grupos sanguíneos los que incluyeron al sistema ABO, sistema Rh, hR y a los sistemas menores Kell, Duffy, Kidd, Diego. MNSs.

Los rasgos comunes más importantes fueron: baja talla, facies aplanada, configuración gruesa de la nariz, limitación de los codos para la extensión, dedos ahusados, equinovaro bilateral, hipotonía, múltiple

incurvamiento de los huesos largos con fosetas cutáneas en los puntos de angulación; genitales externos femeninos normales. Es de destacar la evolución similar en los dos casos, quienes fallecieron simultáneamente a los 27 días de edad.

Es importante resaltar las discordancias en varias anomalías clínicoradiológicas, lo que pone de presente la variabilidad que puede presentar esta entidad. Las diferencias más importantes están en la configuración de los huesos largos, pues mientras en la segunda gemela la dirección del incurvamiento en uno de los fémures es en sentido anteroexterno, el contralateral y los dos fémures de la primera gemela tenían orientación anterointerna; por otra parte, la primera gemela presenta 11 pares de costillas.

En la columna cervical la hipoplasia de los cuerpos vertebrales es mayor en la primera gemela, pero la escoliosis dorso-lumbar es más marcada en la segunda; el paladar, ojival en la primera paciente, es hendido en la segunda.

Lo anterior nos lleva a plantear no solo diferencias en la expresividad de la patología sino también a cuestionar hechos importantes en la literatura con relación a la clasificación de la DC. Khajavi et al., (1976), ha propuesto, en efecto, la división de la entidad en dos grupos atendiendo a la configuración de los huesos largos: El primero de ellos, forma "clásica", sería la variedad en la que la patología deja lesiones en huesos que se observan largos, y la segunda, la variedad de "huesos cortos" o sea aquella en la que las lesiones dejan huesos severamente acortados, con dos presentacio-

nes, una normocéfala y una con craneosinostosis (Khajavi et al., 1976). Por otra parte, al descubrir la reversión sexual XY, se llegó a establecer que esta se observaba únicamente en la variedad "huesos largos" (Schminke, 1979); sin embargo, en nuestras pacientes la reversión sexual XY está asociada con patología que puede clasificarse en la variedad de "huesos cortos", lo que significa que la reversión sexual XY puede presentarse en la DC cualquiera sea la configuración de los huesos largos; igualmente la clasificación de Khajavi no parece justificarse cuando importantes alteraciones en la diferenciación sexual pueden comprometer a cada una de esas supuestas agrupaciones.

Las gemelas presentaron discordancia entre su constitución cromosómica 46, XY, y la apariencia femenina de los genitales externos con gonadas formadas por tejido ovariano con características normales lo que corresponde a la anulación del factor o de los factores comprometidos en la diferenciación testicular.

La DC es la única displasia ósea que se encuentra asociada con reversión sexual.

Desde la primera información de Hovmöller et al., (1977) sobre la existencia de reversión sexual XY en pacientes con DC, son varios los casos reportados con esta asociación. De acuerdo a la recopilación elaborada por Houston et al., (1983), con nuestras dos pacientes son 23 los casos de Displasia Campomélica y reversión sexual XY.

Dejando de lado el debate acerca de la validez del antígeno H - Y como

diferenciador gonadal (Wachtel et al., 1983) y el de las pruebas que se practican para demostrar uno o más antígenos (McLaren et al., 1984), las observaciones de segregación de la DC y de la reversión sexual favorecen la tesis de que existen dos genes diferentes pero ligados, uno produciendo la DC y el otro, posible componente del sistema diferenciador gonadal, produciendo la reversión sexual (Bricarelli et al., 1981). Estimando los datos de todos los pacientes con fenotipo femenino y DC, encontramos dentro de este grupo aproximadamente 48% de reversión sexual XY. (Tabla I)

Se tiene establecido por diferentes estudios, y por nuestra propia casuística, que el homocigotismo autosómico recesivo, es el responsable de la Displasia Campomélica. La alta frecuencia de consanguinidad y la existencia de más de un afectado en una misma familia, apoyan lo anterior.

Considerando entonces un gen autosómico recesivo para la DC, este podría alterar o influir en un gen autosómico ligado, comprometido en la diferenciación sexual, el que existiría en los dos sexos, pero su papel funcional se haría efectivo solo en los individuos XY. Sin embargo, es posible que la influencia del gen de la campomelia sobre aquel involucrado en la diferenciación sexual, no se haga a través de una relación de proximidad de los dos loci, sino por interrelaciones de los productos de los dos genes.

Mirado el conjunto desde el ángulo de la reversión sexual se darían varios grupos, a saber: Displasia Campomélica y reversión sexual XY; Displasia Campomélica en machos XY y

Displasia Campomélica en hembras XX.

Establecido, como hemos hecho, que la DC no tiene las pretendidas categorías "huesos largos" y "huesos cortos", se propone agrupar a los pacientes con DC en los que presentan la reversión sexual y los que no la manifiestan, independientemente de la configuración de los huesos largos. Para los individuos XY, la diferenciación que se propone no tendría mayores problemas; las dificultades se presentan para clasificar a los individuos campomélicos XX, mucho más cuando en la actualidad no se dispone de un sistema que permita evaluar grados en la diferenciación gonadal ni en las moléculas producidas por el mismo.

TABLA No. 1 DISPLASIA
CAMPOMELICA

Fenotipo y constitución cromosómica
en 110 pacientes.

CARIOTIPO

| Sexo fenotípico | 46,XX | | 46,XY | |
|-----------------|-------|----|-------|-----|
| Femenino | 25 | 23 | 30 | 78 |
| Masculino | — | 12 | 16 | 28 |
| Intersexo | — | 2 | 2 | 4 |
| TOTAL | 25 | 37 | 48 | 110 |

RESUMEN

Se presentan dos casos de Displasia Campomélica (DC) y reversión sexual XY en un par de gemelas univitelinas, lo que constituye el segundo caso en la literatura mundial. Las diferencias en

el fenotipo de las pacientes, permiten discutir la existencia de variabilidad en la expresividad de la DC; la asociación de reversión sexual XY con Displasia Campomélica de "huesos cortos" nos autoriza a refutar aseveraciones de la literatura en ese sentido. Finalmente se plantea y discute el ligamiento del gen autosómico recesivo de la DC con gen o genes de la diferenciación sexual.

SUMMARY

Two cases of campomelic dysplasia CD and sexual reversion XY in a couple of

univitelin twins, are presented. This is the second paper published in the medical literature. The differences in patients phenotype let to discuss the existence of variability in DC expressivity.

The association of XY sexual reversion and campomelic dysplasia of "Short bones" permit us to refute affirmations published in that way.

Finally we state and discuss the autosomic recessive gen ligament of the CD with gen or genes of the sexual differentiation.

BIBLIOGRAFIA

1. Fraccaro, M. Zuffardi, O., Baggio, P., Console, V, Valagussa, E., Campomelic dysplasia and sex reversal. II Symposium Klinische Genetik in der Padiatrie. Spranger, J., Tolksdorf, M. (eds). Stuttgart: Georg Thieme 62-68. 1980.
2. Houston, S. C., Opitz, J. M., Spranger, J. W., Macpherson, R. I., Reed M. H., Gilbert, E. F., Hermann, J., Schinzel, A. The Campomelic Syndrome: review, report of 17 cases, and follow-up on the currently 17 year Old Boy first reported by Maroteaux et al in 1971. *American. J. Med. Gen.* 15: 3-28. 1983.
3. Hovmöller, M. L., Osuna, A., Eklöf, O., Fredga. K. Hjerpe, A., Lindsten, J., Ritzen, M., Stanescu, V., Svenningsen, N. Campomelic Dwarfism. A Genetically Determinated Mesenchymal Disorder Combined with sex reversal. *Hereditas.* 86: 51-62. 1977.
4. Khajavi, A., Lachman, R., Rimoin, D., Schimke, R. N. Dorst, J., Handmaker, S., Ebbin, A., Perreault, G. Heterogeneity in the Campomelic Syndromes, long and short- bone varieties. *Radiology.* 120: 641-647. 1976.
5. Maroteaux P., Spranger, J., Opitz, J. M. Kucera, J., Lowry, R. B. Schimke, R. N., Kagan, S. M. Le Syndrome Campomelique. *La presse Medicale.* 79: 1157-1162. 1971.
6. McLaren, A., Simpson, E., Kyuhei, Tomanari., Chandler, P., Hogg, H. Male sexual differentiation in mice lacking H-Y Antigen. *Nature.* 312: 552-555. 1984.
7. Moedjono, S. J., Crandall, B. F., Sparkes, R. S., Feldman, G. M., Austin, G. E., Perry, S. The Campomelic Syndrome in a Singleton and Monozygotic Twins. *Clinical Genetics* 18: 397-401. 1980.
8. Rimoin, D. L. International nomenclature of constitutional diseases of bone with bibliography. *Birth Defects.* XV; No. 10. 1979.
9. Shimke, R. N. Letter to the Editor: XY sex-reversed campomelia: Possibly an X-linked disorder? *Clinical Genetics.* 16, 62-63. 1979.
10. Wachtel, S. H-Y Antigen and the biology of sex determination. Grune y Stratton. (ed), New York. 1983.