

U A N L
FACULTAD DE MEDICINA
SUB-DIRECCION DE INVESTIGACION
Y
ESTUDIOS DE POST-GRADO



**ANALISIS CITOGENETICO Y ANATOMICO DE LAS
MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

**TESIS QUE EN OPCION AL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

DRA. MARIA LUISA SALAZAR GARIBAY DE MARTINEZ.

MONTERREY, N. L., OCTUBRE 1983.

FM

Z6658

FM

1983

S2



1020071155



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

SUB-DIRECCION DE INVESTIGACION

Y

ESTUDIOS DE POST-GRADO



ANÁLISIS CITOGÉNÉTICO Y ANATÓMICO DE LAS
MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

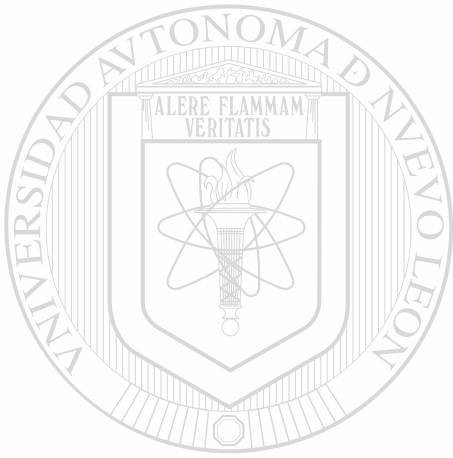
TESIS QUE EN OPCIÓN AL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

DRA. MARIA LUISA SALAZAR GARIBAY DE MARTINEZ.

MONTERREY, N. L., OCTUBRE 1983.

TM
Z 6658
FM
1983
S2



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



139637

A MI ESPOSO:

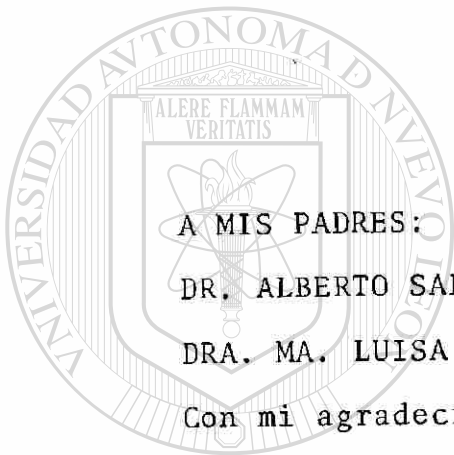
DR. FERMIN MARTINEZ ZAMBRANO.

Con mi amor.

A MIS HIJOS:

FERMIN, MA. LUISA, FRANCISCO JAVIER.

Mi alegría y esperanza.



A MIS PADRES:

DR. ALBERTO SALAZAR RICALDE.

DRA. MA. LUISA GARIBAY DE SALASAR.

Con mi agradecimiento.

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

A MIS ASESORES:

DR. RAMIRO MONTEMAYOR MARTINEZ,

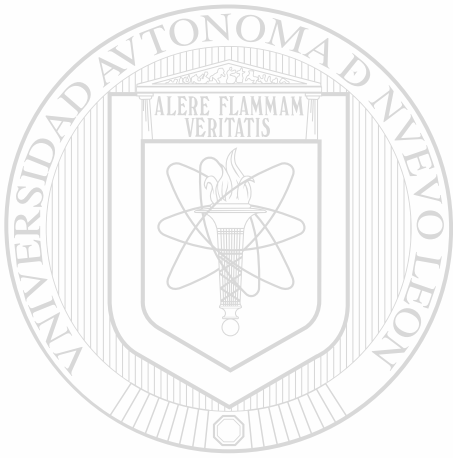
BIOL. GUILLERMO A. FLORES BRISEÑO.

Por su interés y ayuda en el presente trabajo.

FACULTAD DE MEDICINA U.A.N.L.

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA.

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA. SECCION DE GENETICA HUMANA.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

DR. RAMIRO MONTEMAYOR MARTINEZ.

ASESOR.

BIOL. GUILLERMO A. FLORES BRISEÑO, M.Sc.

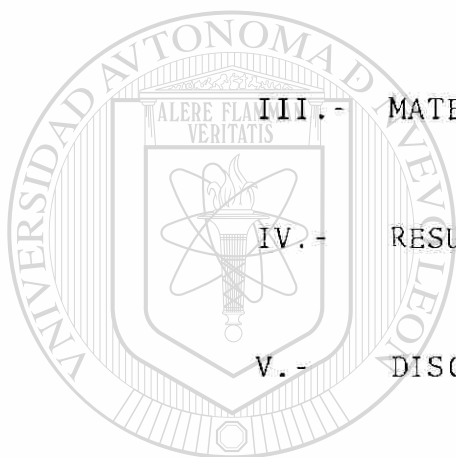
ASESOR.

ANALISIS CITOGENETICO Y ANATOMICO
DE LAS
MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

	<u>Pag.</u>
I.- INTRODUCCION.	1
II.- ANTECEDENTES.	3
III.- MATERIAL Y METODOS.	24
IV.- RESULTADOS.	26
V.- DISCUSION Y CONCLUSIONES.	66
VI.- RESUMEN.	72

VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. 74

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



UANL



I.- INTRODUCCION

Las malformaciones del Sistema Nervioso Central (S.N.C.) se describen frecuentemente, formando parte de una gran variedad de síndromes y en la mayoría de los casos, sin un análisis detallado de las estructuras anatómicas involucradas (2,14). Así es común encontrarlas formando parte de los "Síndromes de Malformación Múltiple" como la holoprosencefalia; en "desórdenes degenerativos primarios", que comprenden los casos de detención del crecimiento y degeneración del S.N.C., y en las denominadas "Alteraciones del Desarrollo" que comprenden alteraciones estructurales del S.N.C., ojos, esqueleto craneofacial (32), problemas faciales (26,35) e hipopituitarismo. Herrmann, considera que la mayoría de los problemas son de etiología multifactorial e incluyen defectos del tubo neural y "otras irregularidades" (2).

De este modo, los estudios efectuados se orientan mediante un criterio sindromático: Rivas (34) estudia un caso de Síndrome de Wolf-Hirschhorn por delección 4p16; Sigh (38) un caso de trisomía parcial 13 con translocación 13/14 en un cíclope; Young (45), un caso de Holoprosencefalia en un niño con Síndrome Down; Wisniewski (44) estudia clínica y citogenéticamente 5 casos con inv dup (15), encontrando en 2 de ellos alteraciones -

del S.N.C.; Francke (10), cita un caso de Aniridia y tumor de Wilm por delección específica 11p13.

Recientemente, el mapeo genético de los cromosomas ha permitido que más de 350 genes sean asignados a cromosomas específicos; 110 corresponden al cromosoma X; -- más de 240 fueron asignados a los autosomas y uno al cromosoma Y (21). Mediante técnicas de bandeo cromosómico, se puede hacer la identificación individual de cada par cromosómico (43), por medio de patrones característicos de bandas transversales; siendo la técnica de bandas G una de las más conocidas (36).

OBJETIVO.-

Con estos conocimientos, se plantea la posibilidad de efectuar técnicas de bandeo cromosómico con el propósito de delimitar las zonas específicas de alteración cromosómica en pacientes con malformación del S. N.C., que permitan identificar la relación existente entre las alteraciones cromosómicas y el tipo de malformación observada.

II.- ANTECEDENTES

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El Sistema Nervioso Central (S.N.C.) se desarrolla a partir del día 18 de la gestación con un engrosamiento del ectodermo embrionario, denominado Placa Neural, actuando como inductores primarios la notocorda y el mesodermo paraxil (4).

Al alargarse la prolongación notocordal la placa neural se ensancha y se extiende cranealmente hasta llegar a la membrana bucofaringea (1,4,13,23). Las células del ectodermo que formarán la invaginación para el inicio de la tubulación del S.N.C., lo hacen mediante una disposición especial de los microtúbulos que se colocan en sentido longitudinal al eje mayor de la célula produciendo su alargamiento; simultáneamente, los microfilamentos de dirección horizontal en las regiones apicales celulares se contraen. Con ambos mecanismos, se inicia el proceso de tubulación (3). El desarrollo de las somitas que favorece la formación de las crestas neurales y la proliferación del ectodermo superficial que formará la piel, contribuyen en conjunto a la formación definitiva del tubo neural (1,4,9,13,23).

Al fusionarse los pliegues neurales, algunas células neuroectodérmicas laterales de la placa neural

no se incorporan en el tubo neural y forman las crestas neurales (1,4,13).

El tubo da lugar por diferenciación al S.N.C. y la cresta neural formará la mayor parte del sistema nervioso periférico (1,4,13,23).

De este modo, en el desarrollo de cualquier parte del S.N.C. se pueden identificar varios pasos:

- 1.- Inducción de la placa neural.
- 2.- Histogénesis.
- 3.- Morfogénesis.
- 4.- Diferenciación celular.
- 5.- Formación de conexiones interneuronales.
- 6.- Muerte selectiva de algunas células.
- 7.- Eliminación de algunas conexiones y establecimiento de otras (19).

La inducción neural es el proceso mediante el cual las células ectodérmicas se transforman en el tejido especializado a partir del cual se desarrollan el encéfalo y la médula espinal (1,4,13); la primera parte del mesodermo que se asocia al ectodermo, formará estructuras del cerebro anterior, la parte siguiente dará lugar a estructuras del cerebro medio y posterior y finalmente se formará la médula espinal. Estas determinaciones regionales se efectúan por la concentración

relativa de proteínas con bajo peso molecular conocidas como "factor neuralizante" que asegura el carácter neural del ectodermo y el "factor mesodermizante" que determina las diferencias regionales dentro del ectodermo (19,37).

La proliferación celular es lenta y la capa de células ectodérmicas neuroepiteliales se transforma en una lámina epitelial gruesa, con los núcleos colocados en diferentes niveles (1,4,19); todas las células de la pared del tubo neural son capaces de proliferar.(16).

La síntesis de ácido desoxiribonucleico (DNA), se efectúa en los núcleos de las células más profundas y emigran hacia la superficie ventricular en donde se dividen; las células hijas continúan el ciclo varias veces hasta que pierden la capacidad de sintetizar DNA, y emigran fuera del epitelio para formar la capa del manto en la que se encuentran neuronas jóvenes, sin capacidad reproductiva, precursoras de las células gliales (4,13,19).

La emigración celular se inicia cuando cesa el ciclo proliferativo, sin embargo, algunas células continúan proliferando entre las zonas ventricular e intermedia, conocida como zona sub-ventricular. Esta zona es prominente en el cerebro anterior y formará neuronas pequeñas de los ganglios basales; pequeñas neuronas

corticales, células gliales de la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente. En el cerebro posterior, las células subventriculares se dirigen hacia el cerebelo en donde forman una zona proliferativa especial o capa granular externa. En el hombre, dan lugar a la mayoría de las interneuronas de la corteza cerebrosa (4,13,19).

Las neuronas migratorias poseen movimientos ameboides lentos y se asocian estrechamente con los procesos gliales vecinos que podrían dirigir las a sus localizaciones definitivas (19).

Los extravíos neuronales durante la emigración pueden originar ectopias con trastornos importantes en el desarrollo cerebral (15,19).

Cuando las neuronas migratorias alcanzan su localización definitiva, se agregan con otras células para formar capas corticales o masas nucleares; en cada región, la agregación celular se debe a una adhesividad selectiva por la aparición en las superficies celulares de grandes moléculas que "reconocen" células del mismo tipo; simultáneamente, adquieren una orientación especial y elaboran sus procesos adoptando un modo particular de transmisión (19).

La información requerida para que una neurona ge-

nere su dentrita distintiva está determinada genéticamente.

Las conexiones neuronales se establecen con precisión durante las fases iniciales del desarrollo y son específicas tanto de una región dada como del tipo de neurona de que se trate, dependen probablemente de una afinidad química expresada en forma de marcadores distintivos que permiten a los axones neuronales "reconocerse". En todas las regiones, el número de neuronas se ajusta por medio de muerte celular selectiva que afecta entre el 15% y el 18% de la población inicial; de modo que la población neuronal definitiva se establece mediante el origen de un número grande de células y el ajuste posterior para adaptarse al tamaño del campo que inervan (19).

El aspecto final de una estructura y de sus conexiones puede alterarse si se interfiere la función neuronal en períodos críticos de su desarrollo (1,4,14,19).

Una vez formado, el tubo neural presenta diferenciación y crecimiento máximos en el extremo craneal y al final de la cuarta semana se forman las tres vesículas cerebrales primarias: Prosencéfalo, Mesencéfalo y Rombencéfalo, que dan lugar en la quinta semana a las vesículas cerebrales secundarias: Telencéfalo, Diencéfalo, Mesencéfalo, Metencéfalo y Mielencéfalo (1,4,13,23).

La cavidad del tubo neural da lugar al sistema --
ventricular y comprende en dirección cráneo-caudal a:
Ventrículos laterales y 3^{er} ventrículo en el Telencéfa
lo; Acueducto Mesencefálico; 4^o ventrículo en el Meten
céfalo y región superior Mielencefálica, y Conducto --
del Epéndimo en el Mielencéfalo (1,4,13,23).

Las estructuras definitivas correspondientes son
las señaladas en el cuadro No. 1.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

DERIVADOS DEL TUBO NEURAL

VESICULAS PRIMARIAS.	VESICULAS SECUNDARIAS.	DERIVADOS.	CAVIDADES.
Prosencéfalo.	Telencéfalo.	Corteza C. Cuerpo estriado. Rinencéfalo. Hipotálamo ros-- tral.	Ventrículos Laterales. 3 ^{er} Ventrículo. (rostral)
	Diencefalo.	Epitálamo. Tálamo. Hipotálamo.	
Mesencéfalo.	Mesencéfalo.	Lámina Cuadrigé- nina. Tegmentum. Pedunculos Cere- brales.	Acueducto de Silvio. [®]
Rombencéfalo.	Metencéfalo.	Cerebelo. Puente.	
	Mielencéfalo.	Bulbo raquídeo. Médula espinal.	4° Ventrículo. Epéndimo.

Cuadro No. 1. (29) .

Al desarrollarse, los hemisferios cerebrales cubren sucesivamente al Diencéfalo, Mesencéfalo y Rom-bencéfalo; en la línea media se aplanan las superficies y el mesénquima interhemisférico origina la hoz del cerebro (1,4,19).

La proliferación y diferenciación de las células neuroepiteliales originan las paredes gruesas y las -- placas del techo y del suelo delgadas. El engrosamiento de las paredes laterales origina un surco longitudinal o surco limitante, que separa la placa alar (dorsal) de la placa basal (ventral) (1,4,13,23).

Los cuerpos neuronales de las placas alares forman las columnas grises dorsales o astas dorsales y -- los cuerpos neuronales de las placas basales forman -- las columnas grises ventrales o astas anterior y lateral (1,4,13,23).

Las placas alar y basal se dividen en 3 capas:

Capa Ependimaria.- Compuesta por epitelio columnar pseudoestratificado que rodea al conducto del epéndimo y deriva de la placa neural; constituye el estrato germinal que forma los Neuroblastos y los Glioblastos.

Los neuroblastos emigran hacia afuera para formar la segunda capa:

Capa del Manto.- Contiene células post-mitóticas en maduración, neuroblastos y glioblastos. Da lugar a la substancia gris definitiva.

Capa Marginal.- Se forma a expensas de los axones neuronales y contiene algunos espongioblastos; da lugar a la substancia blanca definitiva.

Las capas alares se relacionan con la sensación y originan los segmentos aferentes; las placas basales se relacionan con actividades motoras y dan lugar a los segmentos eferentes (17,23,42).

Con la segmentación del mesodermo a lo largo del tubo neural aparecen también segmentaciones de la médula embrionaria y para cada metámera existe un segmento medular o neurómera; cada neurómera origina un par de nervios raquídeos (14,13,23).

Aproximadamente en la 6a. semana del desarrollo desaparece la lámina del techo al formarse el tabique medio posterior y persiste la lámina del suelo por atrás del surco medio anterior. La substancia gris adquiere su forma característica de H en los cortes transversales; en los segmentos dorsales y lumbares altos, las astas laterales contienen cuerpos neuronales de las neuronas proximales del simpático y en los segmentos sacros, las astas laterales contienen cuerpos neuronales proximales del parasimpático (4,13,17).

La substancia blanca se divide en 3 regiones a cada lado de la línea media, los cordones anterior, lateral y posterior; constituidos por los axones neuronales que se agrupan formando los diversos fascículos ascendentes o descendentes, de acuerdo a la función de que se trate (6,17,23).

En el embrión, la médula espinal abarca toda la longitud del conducto raquídeo y los nervios pasan por los agujeros de conjunción a nivel de su origen. Debido a que el crecimiento del raquis es más rápido que el de la médula, las relaciones originales se modifican conforme avanza el desarrollo, de modo que, el extremo caudal de la médula se sitúa en niveles relativamente más altos. En el neonato se localiza a nivel de la 3a. vértebra lumbar y en el adulto se sitúa aproximadamente en el borde inferior del cuerpo de la 1a. vértebra lumbar (22,23,42).

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Las raíces raquídeas de los segmentos lumbares y sacros se dirigen oblicuamente hacia abajo hasta su altura correspondiente en el raquis; de modo que en los niveles inferiores forman en su conjunto la cola de caballo. La piamadre forma un cordón largo o filum terminale que se dirige del cono medular al periostio de la 1a. vértebra coccígea en el adulto (12,17,25,41,42).

GENETICOS.-

La información genética determinante de los caracteres hereditarios de los individuos, se encuentra almacenada en un "código" que depende de la estructura molecular del ácido desoxiribonucléico (DNA) de los cromosomas.

Los cromosomas son estructuras compuestas por cromatina que se hacen evidentes durante la mitosis celular; el filamento de cromatina que los forma, está constituido a su vez por fibrillas de dimensiones regulares. El cromosoma metafásico está formado por una fibra relativamente gruesa, plegada y condensada. La heterocromatina, representa regiones condensadas del cromosoma en las que hay duplicación tardía de DNA y se localiza a nivel pericentromérico o de los telómeros. Parte de esta cromatina corresponde a secuencias repetidas de DNA. La heterocromatina facultativa, forma parte de uno de los cromosomas X en el sexo femenino que aparentemente se torna genéticamente inactivo durante la embriogénesis (18,43).

El DNA está formado por 2 cadenas complementarias de polinucleótidos que forman una doble hélice. Los nucleótidos se componen de un radical fosfato PO_4 , una pentosa: D-2 desoxiribosa, y una base púrica o pirimidica: Adenina, Guanina, Citosina o Timina. Las bases pú-

ricas y pirimídicas se unen entre sí mediante puentes de hidrógeno: adenina-timina y guanina-citosina. Un enlace B-glucosídico del carbono 1 de la desoxiribosa -- une a las bases, y enlaces tipo diéster del fosfato con los carbonos 3 y 5 del mismo azúcar (18).

La información genética se transfiere en 3 pasos:

- 1.- Duplicación del DNA.
- 2.- Transcripción del DNA en RNA.
- 3.- Traducción de la información genética en proteínas.

Durante la división celular toda la información hereditaria almacenada en la doble hélice de DNA se duplica en forma semiconservadora y requiere la separación previa de las cadenas para permitir la agregación

de la cadena complementaria, dando lugar a una generación de moléculas hijas portadoras de información genética codificada. Cada segmento con la información necesaria para transcribir la síntesis de un polipéptido - se denomina gen estructural. La transcripción es controlada por otro segmento de DNA llamado gen operador

En otro locus del mismo cromosoma, el segmento de DNA llamado gen regulador contiene la información necesaria para producir un factor represor que puede impedir, en un momento dado, la acción de los genes estructurales (18,43). El conjunto de gen operador, gen regulador y de los genes estructurales adyacentes en el mismo cromoso

ma, se llama operón (11).

De este modo, la información de un gen estructural controla el orden y número de aminoácidos que formarán el polipéptido de una proteína dada, ya sea una enzima, hormona, anticuerpo, etc.

Los procesos bioquímicos que se efectúan durante el desarrollo del organismo tienen su control en el código genético que contribuye así a establecer la matriz estructural y funcional del S.N.C., apreciable por la organización de las estructuras definitivas (29). No se conoce con precisión el modo de actuar de éstos factores genéticos, pero implican que la especificidad bioquímica es determinante para la formación de los patrones de diferenciación y desarrollo descritos anteriormente.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

A nivel subcelular, sabemos que el número modal de cromosomas humanos es de $2n = 46$; 44 autosomas y 2 cromosomas sexuales. Su clasificación actual, propuesta en Denver en 1960, consiste en dar un número progresivo a los cromosomas de acuerdo a su longitud y a la posición del centrómero. La clasificación de Patau, utiliza grupos de cromosomas designados por letras y se utiliza como complemento de la anterior (18) (Cuadro No. 2).

La disposición ordenada de los cromosomas como se ha indicado se conoce como cariotipo (18,43).

CLASIFICACION CROMOSOMICA

	<u>Par No.</u>	<u>Grupo.</u>
Grandes metacéntricos -----	1-3	A
Grandes submetacéntricos ---	4-5	B
Medianos submetacéntricos --	6-12, X	C
Grandes acrocéntricos -----	13-15	D
Pequeños submetacéntricos --	16-17-18	E
Pequeños metacéntricos -----	19-20	F
Pequeños acrocéntricos -----	21-22, Y	G

Cuadro No. 2

PATOLOGICOS.-

De las malformaciones del S.N.C., un gran número corresponde a alguno de los siguientes tipos:

- 1.- Ensanchamiento de cavidades que produce hidrocefalia y compresión cerebral secundaria a presión ventricular elevada.
- 2.- Defectos en los labios de los pliegues neurales que originan diversas anomalías por falta de fusión, con una abertura del tubo neural.

Estas dos formas de anomalías no son una causa sino un mecanismo; las causas no se conocen plenamente y pueden ser genéticas o ambientales, comprendiendo las últimas la falta de un metabolito importante o la presencia de alguna sustancia nociva (29,30).

Otras anomalías menos frecuentes corresponden a casos de Anencefalia, Acrania, grados variables de Holoprosencefalia, Encefalocele y Raquisquisis, que pueden ser aisladas ó no (30).

CARACTERISTICAS ANATOMICAS DE LAS MALFORMACIONES.-

Espina bífida.

El defecto se produce por un trastorno en la unión de los arcos vertebrales en la línea media. En la espi

na bífida oculta, el defecto es pequeño y se identifica por un engrosamiento en la piel o por una zona cubierta de pelo que cubre una pequeña masa de tejido adiposo. Se localiza frecuentemente en la región lumbosacra; algunas veces se encuentra un quiste dermoide cercano. La sintomatología puede ser muy leve y consiste generalmente de hipoalgesia y trastornos urinarios intermitentes. Los rayos X muestran un pequeño defecto por la separación de los arcos vertebrales (12,23,28,33,42).

Meningocele.-

Corresponde a un defecto mayor que comprende la espina y las láminas vertebrales; presenta una bolsa meníngea que contiene líquido cefaloraquídeo, que pasa a través de los arcos neurales no fusionados de las vértebras y que se cubre por piel.

El defecto se inicia aproximadamente en el 4º mes de la vida fetal y se debe a trastornos en la separación normal del tejido mesoblástico del canal neural. La malformación puede presentarse en cualquier parte de la columna. El saco meníngeo que cubre el defecto contiene duramadre, aracnoides y líquido cefaloraquídeo (12,23,28,33,42).

Mielomeningocele.-

En este caso, la malformación se presenta con las características anotadas en el caso anterior, pero la bolsa meníngea también contiene raíces nerviosas y porciones de la médula espinal. Cuando la porción de la médula espinal herniada hacia el saco produce dilatación del canal central se trata de un Siringomielocele. - -

Quando la médula espinal se encuentra completamente en el saco, la malformación se denomina Mielocele.

El saco generalmente se cubre de piel atrófica con una cicatriz central; sin embargo, frecuentemente la única cubierta es una membrana transparente de aracnoides.

La sintomatología depende del grado de alteración que se presente; la paresia y los trastornos en la función de los esfínteres dependen de la extensión de la anomalía en las raíces nerviosas y la médula espinal. La parálisis puede ser parcial o completa; la sensibilidad y el control en los esfínteres puede estar parcial o totalmente perdida. Los reflejos son ausentes.

La presencia de raíces nerviosas y/o médula espinal en el saco, pueden detectarse por transiluminación. Los rayos X muestran la localización y el grado del defecto laminar (6,23,28,41,42).

Hidrocefalia.-

Es una acumulación anormal del líquido cefaloraquídeo en el sistema ventricular cerebral. Puede deberse a factores diversos tales como la obstrucción del acueducto de Silvio lo que produce hidrocefalia bilateral; puede ser unilateral, cuando la obstrucción se localiza a nivel de uno de los agujeros de Monro. Puede ser comunicante o no comunicante u obstructiva. La hidrocefalia de tipo comunicante presente en los neonatos, puede deberse también a alteraciones en la absorción del líquido cefaloraquídeo y más raramente a exceso en la formación del mismo. Cuando el líquido se acumula, la presión intracraneal aumenta y se produce una dilatación simétrica del sistema ventricular que, da como resultado el adelgazamiento de la corteza cerebral.

La presión venosa entre los senos duros aumenta; las venas superficiales se dilatan y finalmente las suturas craneales se separan. Los síntomas iniciales pueden ser vómito e irritabilidad que acompañan al progresivo aumento en el diámetro cefálico. Los estudios radiográficos demuestran el grado de dilatación ventricular y las características especiales de cada caso (6, 12, 28, 33).

Encefalocele.-

Es un defecto esquelético que se presenta en la re

gión occipital y sobre el que se forma un saco herniario que contiene meninges, líquido cefaloraquídeo, plexos coroides y tejido neural. Generalmente, el saco se cubre de piel atrófica o de una fina membrana meníngea. Puede asociarse con otras anomalías neurológicas o viscerales (28).

Microcefalia.-

Se presenta como una disminución simétrica de las dimensiones del cráneo sin que coexista necesariamente la craneosinostosis temprana. Las placas radiográficas demuestran una situación normal de las suturas y fontanelas y puede cursar sin sintomatología aparente; aún cuando hay casos de pacientes que presentan irritabilidad y llanto constante. (32),

Anencefalia.-

En ésta malformación se encuentran alterados los derivados de la porción más anterior del tubo neural y las estructuras que comprende. La bóveda craneal se ausenta en todos los casos y los hemisferios cerebrales se reducen a unas pequeñas masas de tejido nervioso localizadas en la base del cráneo (27,32).

Los procesos frontales no se presentan por arriba de la porción supraorbitaria y los parietales se ausentan totalmente o consisten de una cubierta ósea delgada. La fosa craneal anterior se acorta; la silla turca

es aplanada y la hipófisis no puede identificarse con facilidad. El grado de alteración en la región posterior es variable; en ocasiones la mayor parte del occipital se presenta pero es frecuente que toda la porción escamosa no exista. El agujero occipital no existe y el conducto raquídeo se encuentra total o parcialmente abierto. La superficie de la malformación se cubre de una delgada capa de epitelio plano simple. (27,32).

El resto del encéfalo y la médula espinal pueden formarse de tejido similar al que forma los hemisferios cerebrales. En algunos casos, el desarrollo del cerebelo es adecuado (27).

La ausencia de la bóveda craneal determina la apariencia facial característica; los ojos sobresalen de la cavidad orbitaria, las orejas son gruesas y hacen protrusión a los lados de la cabeza. Cuando el defecto se extiende a la columna vertebral, el tronco es corto, el cuello ausente y la superficie anterior de la cara y la cara anterior del tórax se encuentran en el mismo plano. La barba descende por la deformidad de la columna (27,32).

La anencefalia puede ser el resultado de la acción local de un agente que interfiera con el cierre de la porción cefálica del tubo neural o puede ser parte de un trastorno generalizado que causa una importante al-

teración en el desarrollo del embrión (27).

El estudio citogenético de algunas malformaciones se ha efectuado encontrando los siguientes datos:

Arrinencefalia - Trisomía 13. Pueden asociarse algunas características de la holoprosencefalia como cicloplía, cebocefalia y agenesia premaxilar.

Holoprosencefalia - se ha encontrado en casos de Dup 13; Del 13 q y Del 18 p (18).

En un estudio de mapeo fenotípico se encontró:

17% --- 18p-; 10% --- 13q-; 60% Trisomía 13.

Se puede sugerir que la porción proximal del brazo largo q11 --- q14 del cromosoma 13 puede contener el segmento relativo a la holoprosencefalia (18).

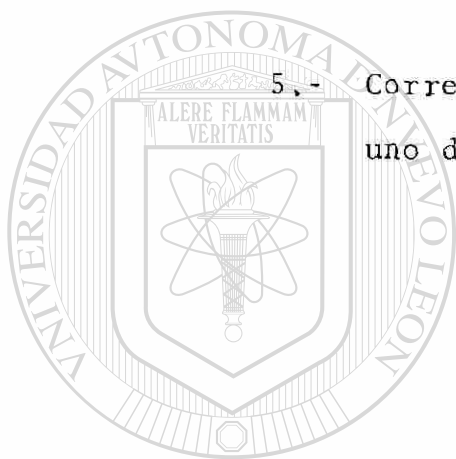
III.- MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 15 pacientes neonatos referidos por el Servicio de Pediatría Perinatal del Hospital Universitario José E. González, en los que se diagnosticó -- malformación congénita del S.N.C. aislada o formando parte del Síndrome de Malformación Múltiple. 5 pacientes fueron referidos por otras instituciones.

La metodología para el presente estudio fué la siguiente:

- 1.- Captación del paciente.
- 2.- Confirmación diagnóstica de la malformación del S.N.C.
- 3.- Fotografía de la lesión.
- 4.- Diagnóstico anatómico:
 - a).- Aspecto macroscópico.
 - b).- Placa radiográfica.
 - c).- Hallazgos de cirugía.
- 5.- Toma de muestra para efectuar cariotipo:
 - a).- 2 c.c. de sangre periférica en jeringa heparinizada estéril.
 - b).- Técnica de Moorhead (24) modificada para el cultivo de linfocitos sanguíneos.
 - c).- Tinción de rutina - Giemsa - y técnica de bandeado cromosómico G en cada paciente (36).

- d).- Estudio de 20 metafases en cada caso y 30 en los casos con alteración cromosómica.
- e).- Fotografía de una metafase típica, con tinción de rutina y con técnica de bandeo.
- f).- Cariotipo con tinción de rutina y con técnica de bandeo en cada paciente.
- 5.- Correlación citogenética - anatómica de cada uno de los pacientes.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

IV.- R E S U L T A D O S

Los 25 pacientes comprendidos en el presente estudio fueron captados durante un año y las malformaciones que presentaron son las siguientes:

<u>MALFORMACION</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>%</u>
Espina bífida	1	4
Meningocele	8	32
Mielomeningocele	5	20
Raquisquisis	1	4
Hidrocefalia	1	4
Hidrocefalia y Mielomeningocele	3	12
Encefalocele	2	8
Microcefalia	1	4
Anencefalia	3	12
Total	25	100

En 15 de ellos, que corresponden al 60% del total, se encontró malformación congénita del S.N.C. con datos clínicos de lesión del mismo. En pacientes con cuadros clínicos benígnos como meningocele, se presentó hidrocefalia a partir de los días 10 a 18 de edad.

<u>SEXO</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>%</u>
Masculino	14	56
Femenino	11	44
Total.	25	100

Tabla No. 2.

Distribución por sexos.

Caso No. 1.-

Recién nacido (R/N) sexo masculino.

ANENCEFALIA. Madre de 37 años, 2 abortos de 7 y 3 meses de gestación respectivamente; 1 mortinato. Durante la gestación presenta cuadros gripales a los 4 y 8 meses; amenaza de aborto a los 3 meses que cede con tratamiento médico. Tabaquismo moderado. Padre sin antecedentes de importancia.

Datos del paciente.- Nacimiento por cesárea; peso - - - 3.800kg., estatura - 50cms, perímetro cefalico (P.C.) 32cms. Facies característica de anencéfalo; implantación baja de pabellones auriculares, hipertelorismo, nariz corta, puente nasal aplanado; paladar alto, micrognatia, cuello corto. Acrania, el encéfalo se substituye por - una masa de tejido nervioso cubierto por una membrana íntegra de color violáceo. Genitales hipoplásicos, - - criptorquidea bilateral y atrofia peneana. Hipotonía -

tro, cubierto por una delgada membrana íntegra y dolorosa; hiperreflexia, irritabilidad, llanto frecuente; a los 10 días de edad se aprecia ausencia de respuesta a los estímulos luminosos. (Fig. 2).

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY (Fig. 3).

Caso No. 4.-

R/N. sexo femenino, RAQUISQUISIS LUMBAR. Madre de 27 años, Padre de 21 años. No presentan antecedentes patológicos de importancia.

Datos del paciente.- Peso - 2.950kg., estatura - 50cms, P.C. - 34cms, presenta raquisquisis lumbar que comprende lesión de las 4 últimas vértebras lumbares con au-

sencia de formación de los arcos neurales y falta de cierre de la placa neural que se presenta expuesta a la superficie y permite la salida de líquido cefaloraquídeo. Los músculos paravertebrales a nivel de la lesión se encuentran desplazados hacia los lados y los bordes de la lesión se cubren de piel atrófica. Malas condiciones generales, parálisis de miembros inferiores y ausencia de sensibilidad en los mismos; incontinencia de esfínteres; aumento de perímetro cefálico a partir del día 10 de vida; fontanela anterior hipertensa; llanto frecuente y conducta pasiva. (Fig. 4).

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico femenino normal 46, XX. (Fig. 5).

Caso No. 5.-

R/N. sexo femenino, MENINGOCELE LUMBOSACRO. Madre de 28 años, no se tienen antecedentes de ella ni del padre.

Datos del paciente.- Peso - 3,380kg., estatura - 45cms, P.C. 34cms, Presenta tumoración de 6cms. de diámetro en la región lumbosacra, cubierta por una delgada membrana que permite la salida de líquido cefaloraquídeo; movilidad adecuada de miembros inferiores, no hay alteración en la función de los esfínteres. Resto de la exploración sin datos patológicos.

Los resultados citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico con diferente número modal del tipo -

45, X0/46, XX. (Fig. 6).

Caso No. 6.-

R/N. sexo masculino, MIELOMENINGOCELE LUMBAR. No se tienen datos de los padres.

Datos del paciente.- Peso - 2,910kg., estatura - 45cms, P.C. - 35cms, Presenta tumoración lumbar de 4cms. de diámetro cubierta de piel atrófica íntegra. Fontanela

Datos del paciente.- Peso - 2,900kgm, estatura - 50cms, P.C. 32cms, presenta tumoración cervical de 5x3cms. de diámetro, cubierta de piel en buenas condiciones; el defecto no comprende estructuras de tipo nervioso. Resto de la exploración sin datos patológicos.

El resultado del estudio citogenético corresponde a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY. (Fig. 9).

Caso No. 9.-

R/N. sexo masculino, MIELOMENINGOCELE LUMBAR. Madre de 28 años, que presenta cuadros gripales ocasionales durante el segundo mes del embarazo. No se tienen datos acerca del padre.

Datos del paciente.- Peso - 4.400kg., estatura - 50cms,

P.C. 32cms. Presenta tumoración lumbar de 5x4cms. de diámetro cubierta de piel atrófica que permite la salida de líquido cefaloraquídeo; el saco meníngeo contiene raíces nerviosas. Hipotonía de miembros inferiores, hipalgesia de los mismos. A los 8 días se inicia el desarrollo de hidrocefalia; fontanela anterior hipertensa, llanto frecuente, conducta pasiva.

El estudio citogenético corresponde a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY.

Caso No. 10.-

R/N. sexo masculino. Presenta SINDROME DE MALFORMACION MULTIPLE con : HIDROCEFALIA, MIELOMENINGOCELE LUMBAR, ANQUILOSIS DE LA ARTICULACION DE LA RODILLA IZQUIERDA, PIE EQUINO VARO BILATERAL, CRIPTORQUIDEA BILATERAL. Madre de 17 años, G-1, P-0, 1 cesárea por desproporción cefalopelvica. Durante los 2 años anteriores al parto presenta drogadicción (alcoholismo +++, inhalación de cemento y tinner, marihuana). Padre de 17 años, se desconocen sus antecedentes.

Datos del paciente.- Peso - 3,000kg., estatura - 50cms, P.C. - 38cms. Presenta tumoración lumbar de 8x4cm. de diámetro cubierta por piel en buenas condiciones. Hipotonía de miembros inferiores, buena función de esfínteres. Fontanela anterior hipertensa, conducta pasiva e indiferente.

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY.

Caso No. 11.-

R/N. sexo masculino, MENINGOCELE LUMBOSACRO. Madre de 25 años, presenta cuadros gripales ocasionales durante los primeros meses del embarazo. Padre de 28 años, sin antecedentes patológicos de importancia.

Datos del Paciente.- El estudio se efectuó a los 30 - días de edad; presenta tumoración lumbosacra de 5x3cms. de diámetro, cubierta de piel delgada, atrófica e ínte gra; contiene meninges y líquido cefaloraquídeo. No se presentan alteraciones en los esfínteres. Resto de la exploración sin datos patológicos. (Fig. 10).

El estudio citogenético corresponde a un patrón - cromosómico masculino normal 46, XY. (Fig. 11).

Caso No. 12.-

R/N. sexo femenino, ANENCEFALIA. Madre de 30 años, G-2, P-1, 1 aborto de 4 meses. No se tiene datos del padre.

Datos del paciente.- Peso 2.700kg., estatura - 50cms, -

P.C. - 27cms, presenta facies característica de anencéfalo. Implantación baja de pabellones auriculares y -- del pelo; exoftalmos bilateral, puente nasal aplanado, micrognatia; presenta desarrollo parcial de la bóveda craneal con desplazamiento posterior de la porción escamosa del frontal; parietales imbricados y desplazamiento posterior de la porción escamosa del occipital; cuello corto y cianosis de las extremidades. Respiración acelerada y superficial; colapso vascular; conducta indiferente. Al ingerir líquidos presenta vómito en proyectil; probable atresia esofágica. Muere a los 3 - días de edad (fig. 12 y 13).

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico femenino normal 46, XX.

Caso No. 13.-

R/N. sexo masculino, ESPINA BIFIDA. Madre de 26 años; Padre de 30 años sin antecedentes patológicos de importancia.

Datos del Paciente.- Peso - 3.500kg., estatura - 52cms, P.C. 34cms. Presenta una pequeña tumoración en la región lumbosacra, de 1.5cms. de diámetro; cubierta por piel íntegra con un mechón de pelo. Resto de la exploración sin datos patológicos (Fig. 14).

El estudio citogenético corresponde a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY. (Fig. 15).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Caso No. 14.-

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

R/N. sexo femenino, MENINGOCELE LUMBAR. Madre de 16 años, no se tienen datos del padre.

Datos del paciente.- Peso - 3.400kg., estatura - 50cms, P.C. - 35cms. Presenta tumoración de 4x3cms. de diámetro que comprende a la última vértebra lumbar, cubierta de piel en buenas condiciones. Resto de la exploración -- sin datos patológicos.

Los hallazgos citogenéticos corresponden a 2 líneas celulares con diferente número modal de cromosomas --

que afectan al sexocromosoma X, dando lugar al mosaico 45, X0/46, XX (Fig. 16).

Caso No. 15.-

R/N. sexo masculino, MIELOMENINGOCELE LUMBAR. Madre de 19 años; padre de 20 años, sin antecedentes patológicos de importancia.

Datos del paciente.- Peso - 2.900kg., estatura - 51cms, P.C. 33cms, presenta tumoración lumbar de 6x6cms. de diámetro, cubierta de piel atrófica que permite la salida de líquido cefaloraquídeo; ausencia de tono anal, reflejo cremasteriano negativo, paraplejia y anestesia de miembros inferiores. Fontanela anterior hipertensa. (Fig. 17).

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY. ®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Caso No. 16.-

R/N. sexo femenino, MIELOMENINGOCELE CERVICAL. No se tienen datos de los padres.

Datos del paciente.- Peso - 3.010kg., estatura - 49cms, P.C. 34cms. Presenta tumoración cervical de 3x3cms. de diámetro que afecta las dos últimas vértebras cervicales y se cubre de piel cianótica, íntegra y delgada. -

Resto de la exploración sin datos patológicos. (Fig. 18).

El estudio citogenético demuestra la presencia de 2 líneas celulares con diferente número modal de cromosomas que afectan al sexocromosoma X, dando lugar al mosaico 45, XO/46, XX.

Caso No. 17.-

R/N. sexo masculino, presenta Síndrome de Malformación Múltiple con: HIDROCEFALIA, IMPLANTACION BAJA - DE PABELLONES AURICULARES, MICROGNATIA, HERNIA DIAFRAGMATICA, CRIPTORQUIDEA DERECHA, PIE EQUINO VARO BILATERAL. Madre de 40 años, G-5, P-4, 1 cesárea por la presencia de hipertensión arterial. Padre de 46 años. No presentan antecedentes patológicos ni familiares de importancia.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Datos del paciente.- Peso - 2.400kg., estatura - 49cms., ®

P.C. 35cms. Apgar 2. Muere poco después de nacer.

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY.

Caso No. 18.-

R/N. sexo femenino, HIDROCEFALIA, MIELOMENINGOCELE LUMBAR. Madre de 24 años, un hijo muerto por proba-

ble mielomeningocele. 3 meses antes del embarazo del paciente ingiere anticonceptivos orales. El embarazo cursa con polihidramnios y ruptura prematura de membranas 2 días antes de efectuada la operación cesárea. Padre de 33 años, no presenta antecedentes patológicos de importancia.

Datos del paciente.- Peso - 4.100kg., estatura - 51cms, P.C. 50cms. Facies característica de hidrocefalo, fontanela anterior hipertensa, exoftalmos bilateral; llanto constante y mal estado general. Hipotonía muscular generalizada. Tumoración lumbar de 3x4cms, de diámetro cubierta de piel atrófica, que comprende las 2 últimas vértebras lumbares.

El resultado del estudio citogenético corresponde a un patrón cromosómico femenino normal 46, XX (Fig. 19).

Caso No. 19.

R/N. sexo masculino, presenta SINDROME DE MALFORMACION MULTIPLE con: HIDROCEFALIA, MIELOMENINGOCELE -- DORSOLUMBAR, PIE VARO BILATERAL, IMPLANTACION BAJA DE PABELLONES AURICULARES, EPICANTO. Madre de 24 años, -- G-1, P-0, 1 cesárea por ruptura prematura de membranas y ausencia de descenso del producto. No presenta antecedentes patológicos de importancia. Padre de 28 años, con antecedentes de tío paterno que nació con probable

hidrocefalia y murió poco después de nacer.

Datos del paciente.- Peso - 2.710kg., estatura - 50cms, P.C. - 31cms. Fontanela anterior hipertensa, implantación baja de pabellones auriculares, epicanto y ptosis palpebral bilateral. Presenta tumoración lumbar de 4x3 cms. de diámetro cubierta de piel atrófica que permite la salida de líquido cefaloraquídeo; pie varo bilateral; conducta pasiva.

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY. (Fig. 20).

Caso No. 20.-

R/N. sexo masculino, ANENCEFALIA. Madre de 16 años, G-1, P-1, sin antecedentes patológicos de importancia. No se tienen datos del padre.

Datos del paciente.- Peso - 2.900kg., estatura - 50cms, P.C. 30cms. facies característica de anencéfalo; acrania. Presenta una masa de tejido neural cubierta de piel con pelo. Globos oculares prominentes por ausencia de la porción orbitaria del frontal; párpados cerrados. Puente nasal aplanado; micrognatia; cuello corto. Espasticidad y cianosis generalizadas; conducta pasiva. Muere a los 7 días. (Fig. 21).

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un pa-

trón cromosómico masculino normal 46, XY.

Caso No. 21.-

R/N. sexo femenino, MICROCEFALIA. Madre de 34 años; padre de 41 años. Los padres son primos segundos; no presentan antecedentes patológicos de importancia.

Datos del paciente.- Peso 2.800kg., estatura - 50cms., P.C. 30cms. Presenta implantación baja del pelo y cuello corto; huesos y suturas craneales de aspecto normal; fontanela anterior normal. Inquietud, llanto continuo. (Fig. 22). La placa radiográfica no muestra alteraciones. (Fig. 23).

Los hallazgos citogenéticos corresponden a 2 líneas celulares con diferente número modal de cromosomas que afectan al sexocromosoma X, dando lugar al mosaico 45, XO/46, XX.

mas que afectan al sexocromosoma X, dando lugar al mosaico 45, XO/46, XX.

Caso No. 22.-

R/N. sexo femenino. HIDROCEFALIA, MIELOMENINGOCELE LUMBAR. No se tiene datos de los padres.

Datos del paciente.- Peso - 3.600kg., estatura - 50cms., P.C. - 37 cms. Macrocefalia, suturas craneales separadas y fontanela anterior hipertensa; tumoración lumbar que comprende las 3 últimas vértebras lumbares, de 5x3cm.

de diámetro, cubierta de piel atrófica que permite la salida de líquido cefaloraquídeo. Paraplejia y anestesia de miembros inferiores; hipotonía muscular de los mismos y conducta pasiva. A los 10 días de edad, P.C. - de 38.7cms.

El estudio citogenético demuestra la presencia de 2 líneas celulares con diferente número modal de cromosomas que afectan al sexocromosoma X, dando lugar al mosaico 45, XO/46, XX (Fig. 24).

Caso No. 23.-

R/N. sexo femenino, ENCEFALOCELE OCCIPITAL, Madre de 29 años; padre de 29 años. No presentan antecedentes patológicos de importancia.

Datos del paciente.- Peso - 2,250kg., estatura - 43cms, P.C. - 30cms. Presenta tumoración occipital de 8x8cms. - de diámetro, cubierta de piel íntegra y ligeramente - - cianótica; implantación baja del pelo, cuello corto. - Resto de la exploración sin datos anormales. (Fig. 25). La placa radiográfica demuestra la presencia del defecto a nivel del agujero occipital; la tumoración se encuentra ocupada por tejido de tipo neural (Fig. 26).

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico femenino normal 46, XX. (Fig. 27).

Caso No. 24.-

R/N. sexo masculino, MENINGOCELE LUMBOSACRO; madre de 16 años, G-1, P-1, no presenta antecedentes patológicos de importancia. Se desconocen los datos del padre.

Datos del paciente.- Peso - 3.300kg., estatura - 48cms, P.C. 34.5cms, presenta tumoración de 3x2cms de diámetro a nivel de la segunda vértebra sacra, cubierta de piel en buenas condiciones. Resto de la exploración sin datos patológicos.

Los hallazgos citogenéticos corresponden a un patrón cromosómico masculino normal 46, XY.

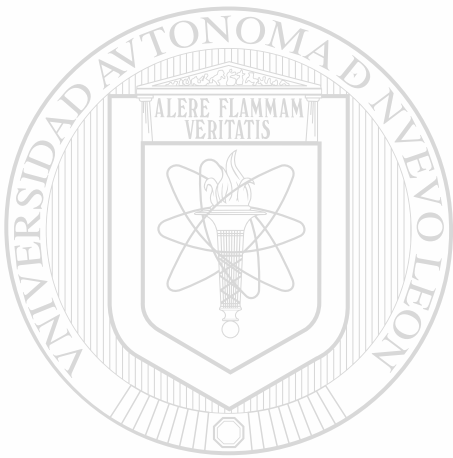
Caso No. 25.-

R/N. sexo femenino, MENINGOCELE OCCIPITAL. Madre de 23 años, no presenta antecedentes patológicos de importancia. Se desconocen los datos del padre.

Datos del paciente.- Peso - 3.200kg., estatura - 50cms, P.C. - 34cms. Presenta tumoración de 10x4x3 cms. de diámetro, en la región occipital a nivel de la sutura lambdoidea, que no comprende tejido neural. Las suturas - fronto - parietal y sagital se encuentran ligeramente separadas, fontanela anterior mayor de lo normal. Resto de la exploración sin datos patológicos. (Fig. 28).

La placa radiográfica demuestra la presencia del defecto a nivel de la sutura lambdoidea, la tumoración se encuentra ocupada de líquido cefaloraquídeo. (Fig. 29)

Los hallazgos citogenéticos corresponden a la presencia de 2 líneas celulares con diferente número modal de cromosomas que afectan al sexocromosoma X, dando lugar al mosaico 45, XO/46, XX. (Fig. 30).



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

<u>FORMULA CROMOSOMICA</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>% DEL TOTAL</u>
----------------------------	------------------	--------------------

46, XX	5	20
--------	---	----

46, XY	13	52
--------	----	----

45, XO/46, XX	6	24
---------------	---	----

46, XY, 22p ⁺	1	4
--------------------------	---	---

Total.	25	100
--------	----	-----

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Tabla No. 3.

Hallazgos citogenéticos.



Fig. 1.

Anencefalia.

Ausencia de bóveda craneal; -
puente nasal aplanado; micro-
gnatia; implantación baja de
pabellones auriculares.

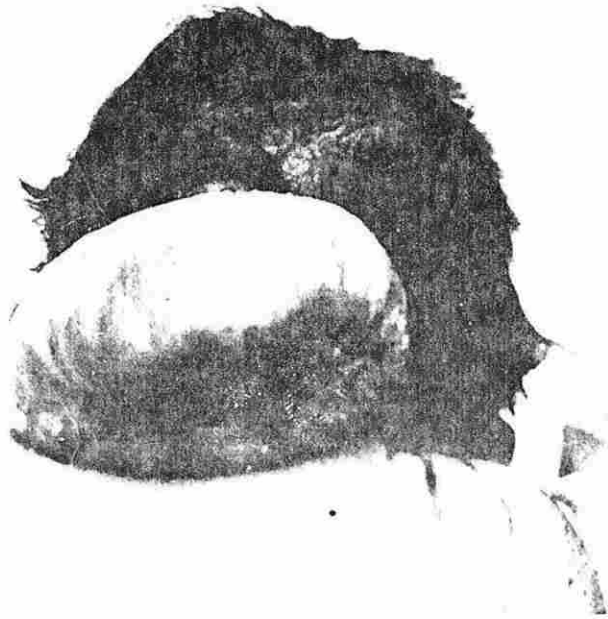
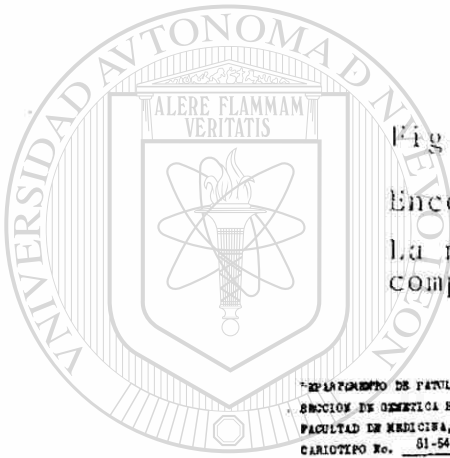


Fig. 2.

Encefalocele.

La malformación a nivel occipital,
comprende tejido neural.



DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
CARIOTIPO No. 01-540
PACIENTE: R/M ANDREA GUERRA ANDRIZ
EDAD: 8/M SEXO: MASCULINO
FECHA: 25 DE MARZO DE 1982
FÓRMULA CROMOSÓMICA: 46,XY
PRACTICO: DRA. MA. LUISA SALAZAR DE MARTÍNEZ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

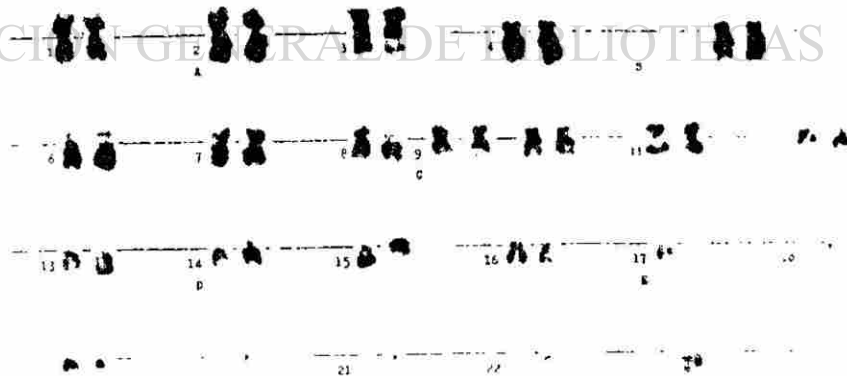


Fig. 3.

Cariotipo del Caso No.3,

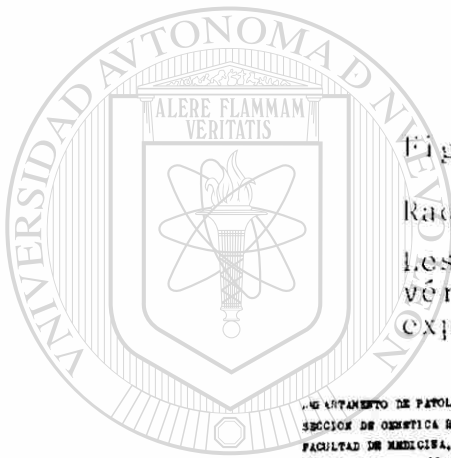
Fórmula cromosómica masculina nor-
mal 46, XY.



Fig. 4.

Raquisquisis lumbar.

Lesión a nivel de las 4 últimas
vértabras lumbares; placa neural
expuesta.



DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
SECCION DE GENETICA HUMANA
FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
CARIOTIPO No. 81-542
NOMBRE: R/MA. DEL SOCORRO SANCHEZ
EDAD: R/N. SEXO: FEMENINO.
FECHA: NOVIEMBRE 1981.
FORMULA CROMOSOMICA: 46, XX
PRACTICO: DRA. MA. LUISA SALAZAR DE MTZ.

U.A.N.L.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCION GENERAL DE BIBLIOTECAS



Fig. 5.

Cariotipo del Caso No. 4.

Fórmula cromosómica femenina nor-
mal 46, XX.

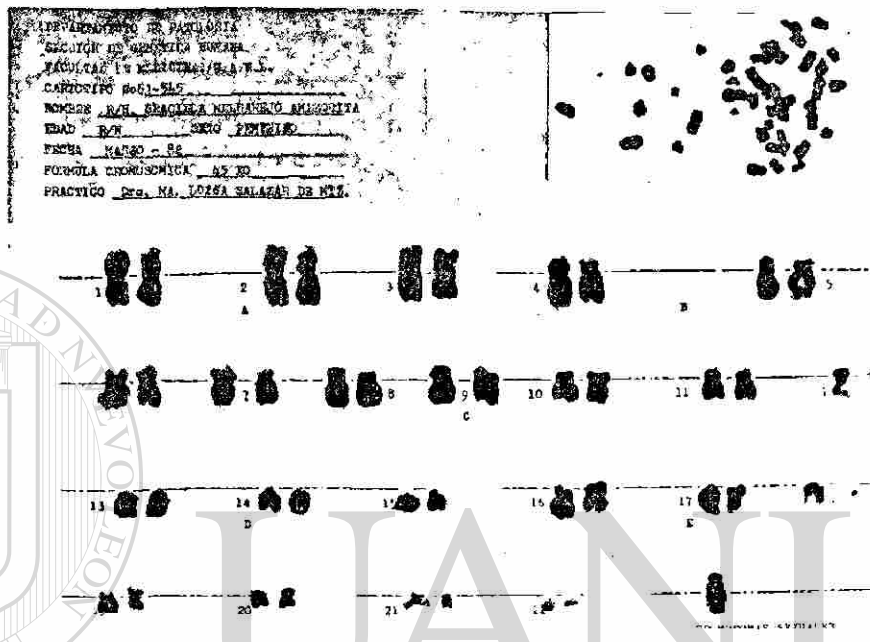
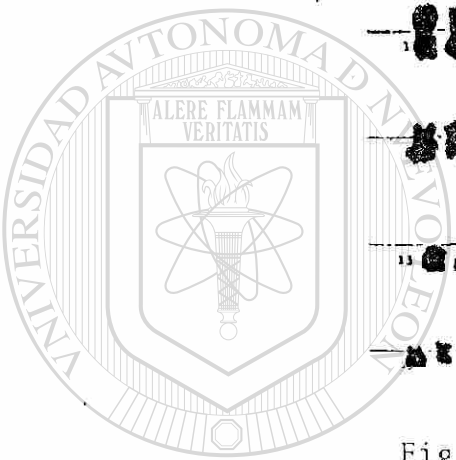


Fig. 6.

Cariotipo del Caso No. 5.
 Fórmula cromosómica 45, X0; en un
 caso de mosaico 45, X0/46, XX.



UANL

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. 81-549
 NOMBRE: R/M. MA. LUISA TORRES RODRIGUEZ
 EDAD: 1/2 SEXO: MASCULINO
 FECHA: 14 / XII / 61
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 46, XY, 22p⁺
 PRACTICO: DRA. MA. LUISA SALAZAR DE MARTINEZ.

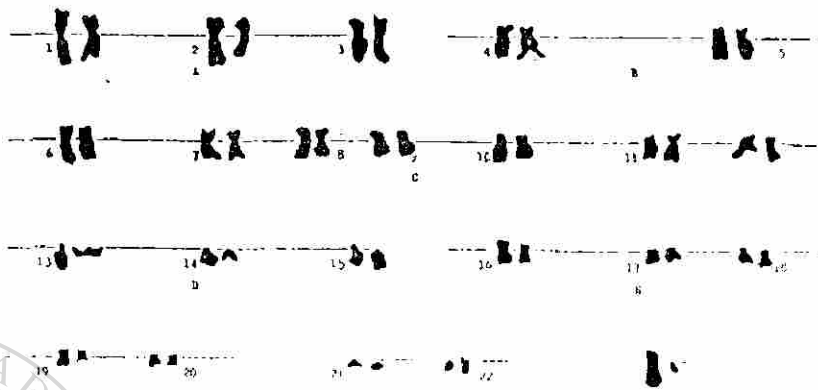


Fig. 7.

Cariotipo del Caso No. 6.

Fórmula cromosómica 46, XY 22p⁺.

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. 81-549
 NOMBRE: R/M. MA. LUISA TORRES RODRIGUEZ
 EDAD: 1/2 SEXO: MASCULINO
 FECHA: 14 / XII / 61
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 46, XY, 22p⁺
 PRACTICO: DRA. MA. LUISA SALAZAR DE MARTINEZ.

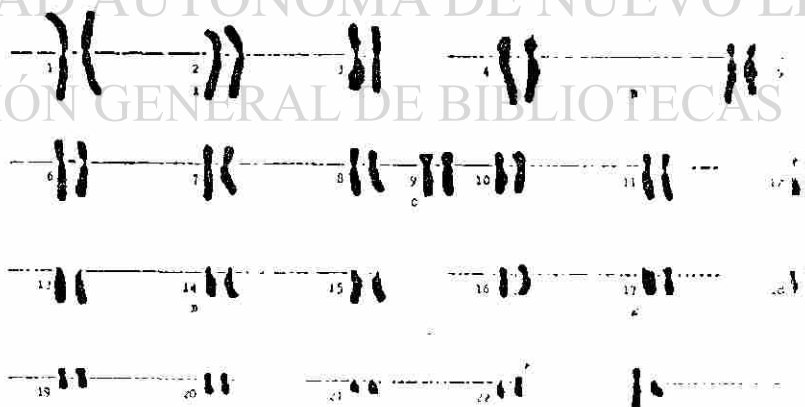


Fig. 8.

Cariotipo del Caso No. 6.

Fórmula cromosómica 46, XY 22p⁺.

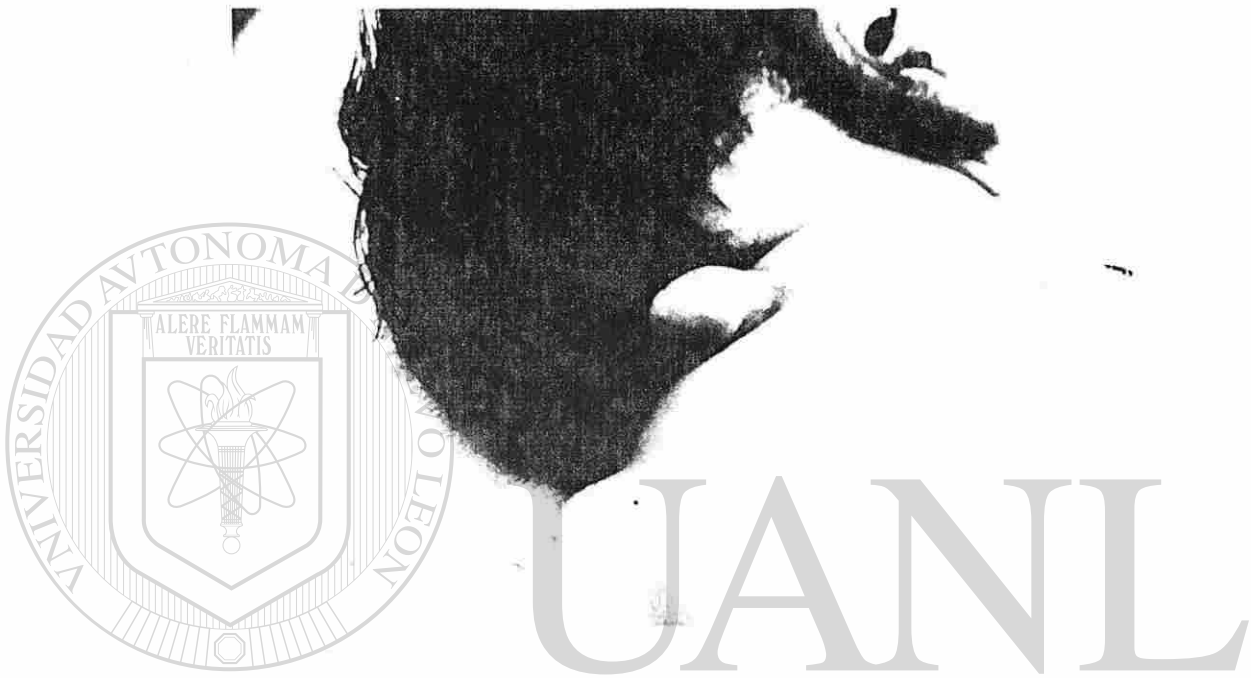


Fig. 9.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
Tumoración de 5x4cms. de diámetro -
piel íntegra.

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

INSTITUTO DE FENOGOTIA
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. 82-594
 SEXO: _____
 EDAD: R/N BLO. MASCULINO
 FECHA: 310/ MARZO/ 82
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 46 XY
 PRACTICO: DCA. MA. LUISA SÁENZ DE MARTÍNEZ.



Fig. 10.

Cariotipo del Caso No. 8.

Fórmula cromosómica masculina normal 46, XY.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS





Meningocele lumbosacro.

Tumoración de 5x3cms. de diámetro; -
cubierta de piel atrófica e íntegra.

INSTITUTO DE PATOLOGIA
SECCION DE GENETICA HUMANA
FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
CARICOTIPO No. 82-651
NOMBRE: JOSE FIDENCIO GARCIA MARTINEZ.
EDAD: 27/11. SEXO: MASCULINO
FECHA: ABRIL 1962.
FORMULA CROMOSOMICA: 46 XY
PRACTICO: DR. MRS. LUISA SALAZAR DE MARTINEZ.

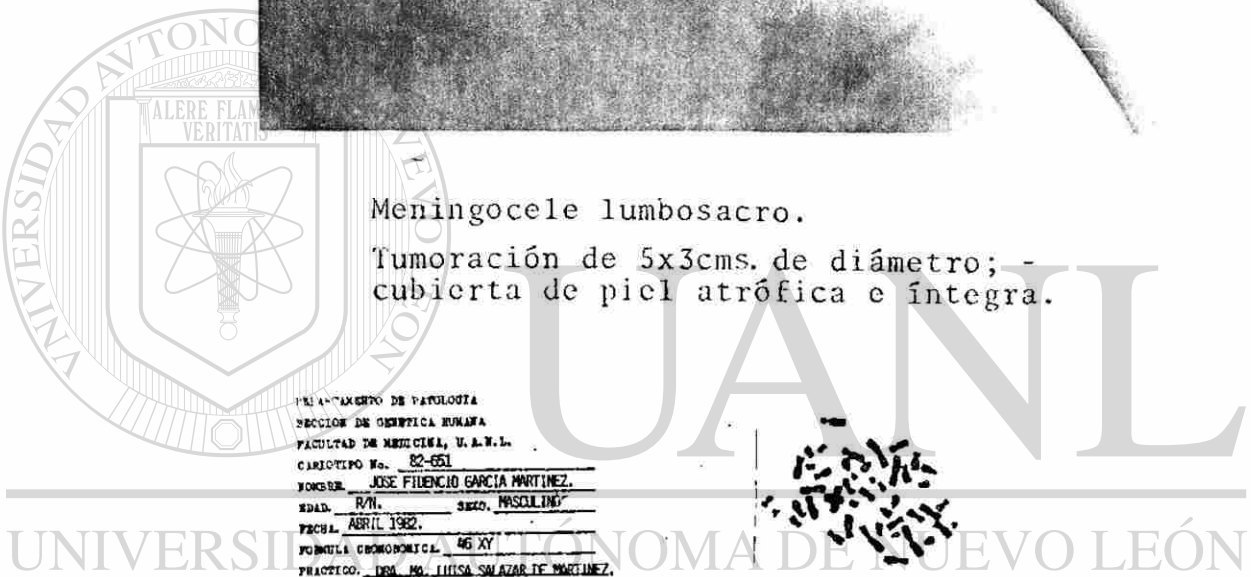


Fig. 12.

Cariotipo del Caso No. 11

Fórmula cromosómica masculina normal 46, XY.



Fig. 13.

Anencefalia.

Presenta exoftalmos bilateral; puente nasal aplanado; micrognatia; implantación baja de pabellones auriculares.

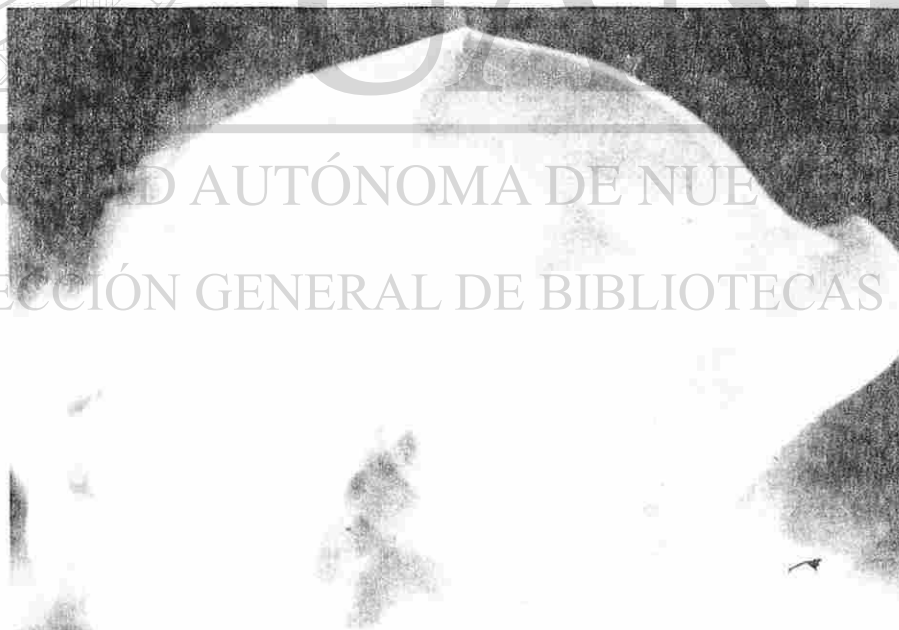


Fig. 14.

Anencefalia.

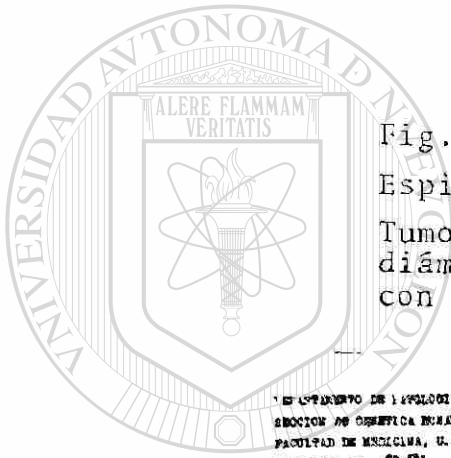
Placa radiográfica. Caso No. 12. Presenta desplazamiento posterior de la porción escamosa del frontal y del occipital; parietales imbricados.



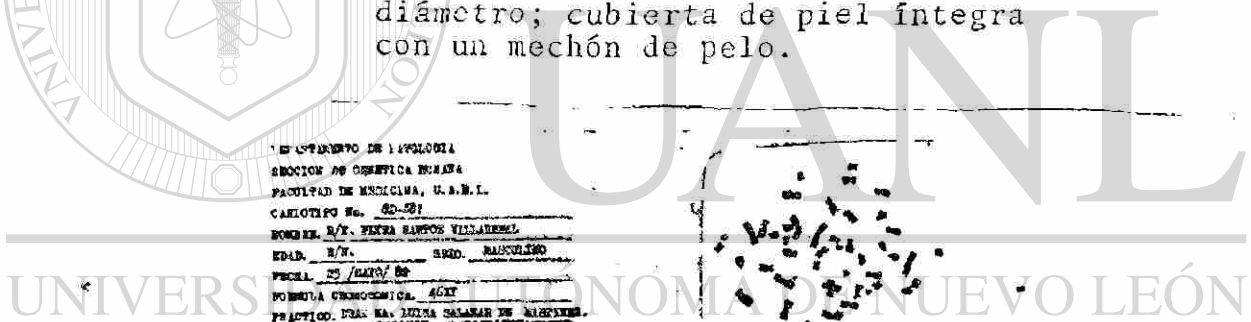
Fig. 15.

Espina bífida.

Tumoración lumbosacra de 1.5cms. de diámetro; cubierta de piel íntegra con un mechón de pelo.



DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
 SECCIÓN DE GINECOLOGÍA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CAROTIPO No. 22-591
 NOMBRE: R/Y. FERRA RAMOS VILLARREAL
 EDAD: 21 años SEXO: MASCULINO
 FECHA: 25 / Mayo / 59
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 46,XY
 PRÁCTICO: DR. RA. LUISA SALAZAR DE MENDOZA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

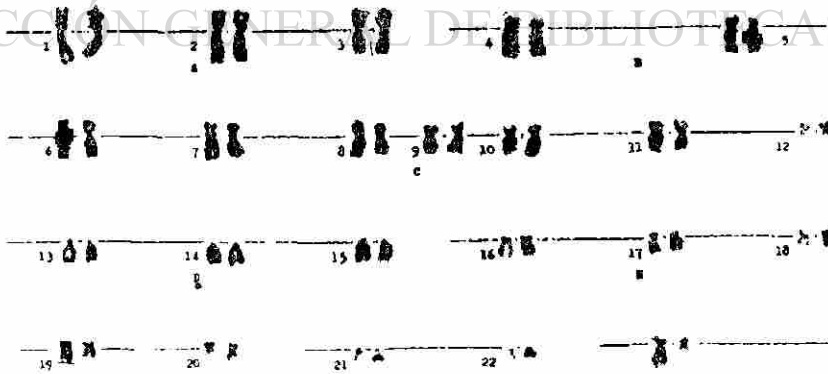


Fig. 16.

Cariotipo del Caso No. 13.

Fórmula cromosómica masculina normal 46, XY.

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. 62-763
 NOMBRE P./M. Sr. JOSÉ CARMEN AGUIRRE
 EDAD 1/2. SEXO FEMENINO
 FECHA 16 de JUNIO, 1968
 FÓRMULA CROMOSÓMICA 45,XO/46,XX
 PRÁCTICO. DR. RA. LUIS SALAZAR DE MARTINEZ

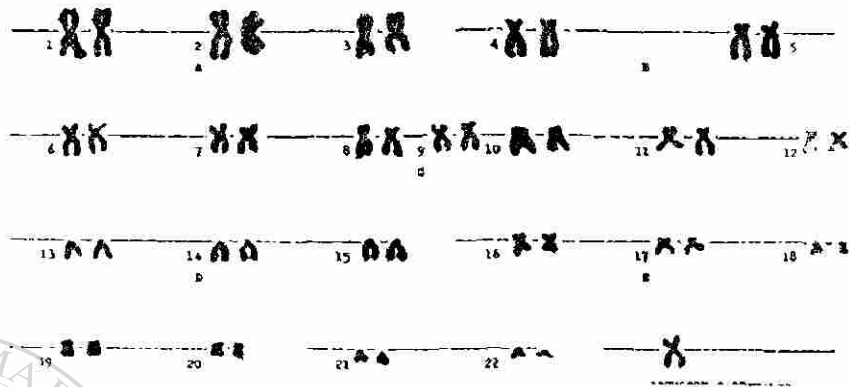


Fig. 17.

Cariotipo del Caso No. 14.

Fórmula cromosómica 45, XO de un mosaico 45, XO/46, XX.

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. 62-763
 NOMBRE P./M. Sr. JOSÉ CARMEN AGUIRRE
 EDAD 1/2. SEXO FEMENINO
 FECHA 16 de JUNIO, 1968
 FÓRMULA CROMOSÓMICA 45,XO/46,XX
 PRÁCTICO. DR. RA. LUIS SALAZAR DE MARTINEZ

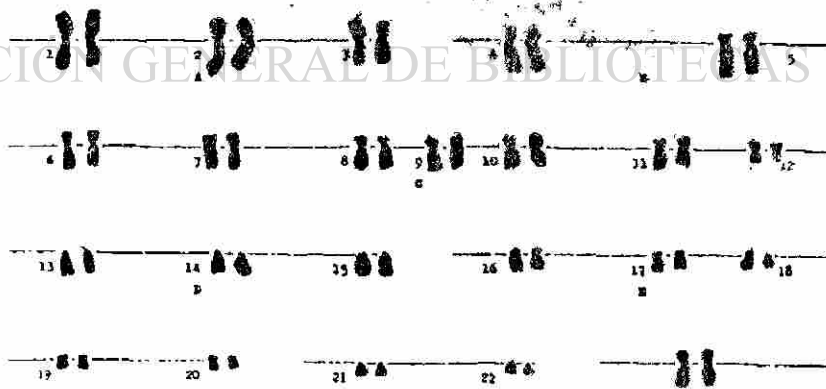


Fig. 18.

Cariotipo del Caso No. 14.

Fórmula cromosómica 46, XX de un mosaico 45, XO/46, XX.

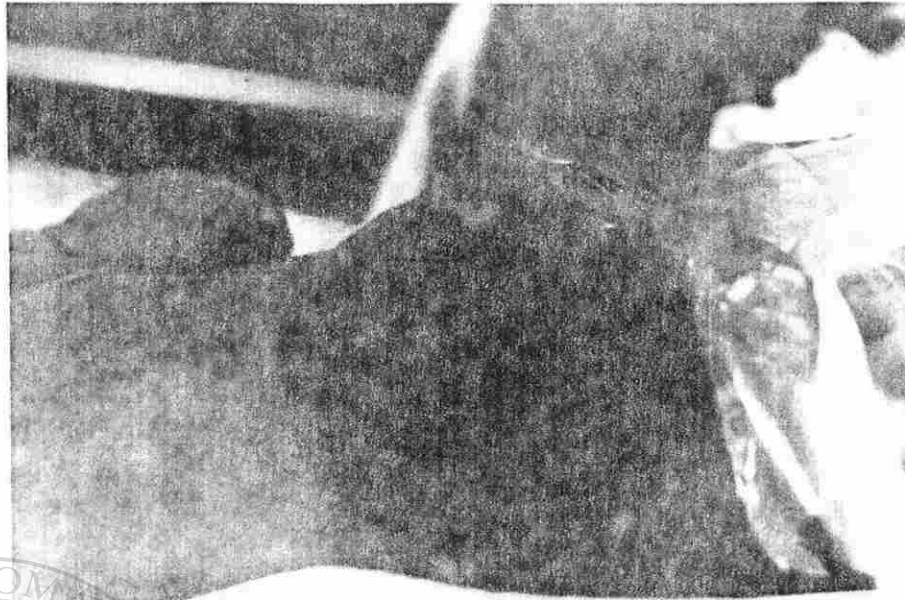


Fig. 19.

Mielomeningocele lumbar.

Tumoración de 6x6cms. de diámetro, -
cubierta de piel atrófica.



Fig. 20.

Mielomeningocele cervical.

Tumoración de 3x3cms. de diámetro, -
cubierta de piel cianótica, íntegra.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 LABORATORIO DE CARIOTIPOS, U.A.N.L.
 NOMBRE: N. N. GARCÍA LOPEZ
 EDAD: 27 años. SEXO: FEMENINO
 FECHA: JULIO - 82.
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 46, XX
 PRÁCTICO: DR. RA. LUIS SALAS DE ROSA

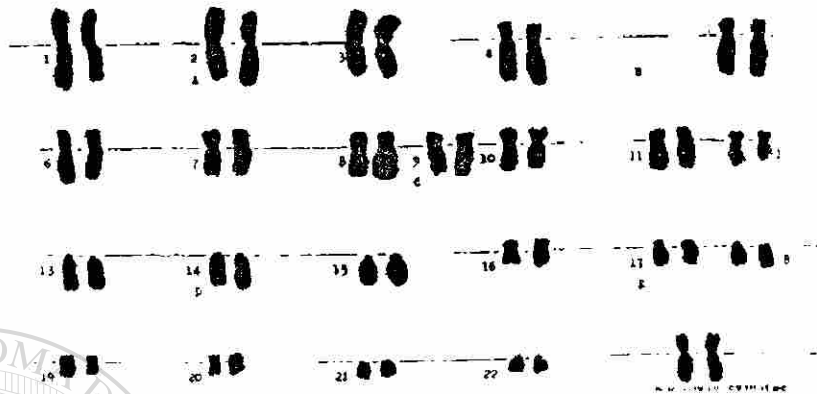


Fig. 21.
 Cariotipo del Caso No. 18.
 Fórmula cromosómica femenina normal
 46, XX.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 LABORATORIO DE CARIOTIPOS, U.A.N.L.
 NOMBRE: N. N. GARCÍA LOPEZ
 EDAD: 27 años. SEXO: FEMENINO
 FECHA: JULIO - 82.
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 46, XX
 PRÁCTICO: DR. RA. LUIS SALAS DE ROSA

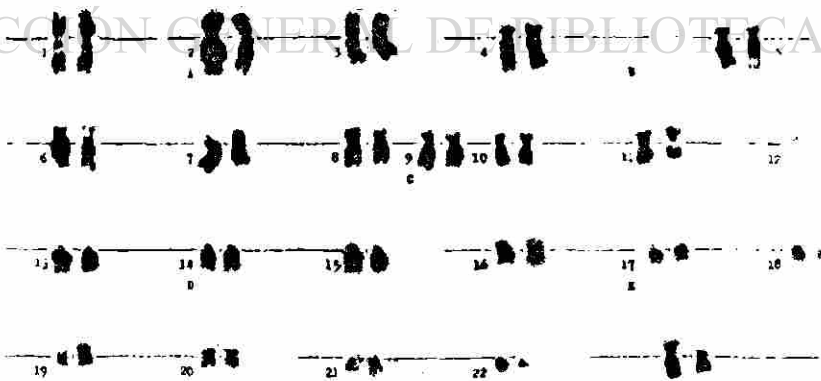


Fig. 22.
 Cariotipo del Caso No. 19.
 Fórmula cromosómica masculina normal
 46, XY.

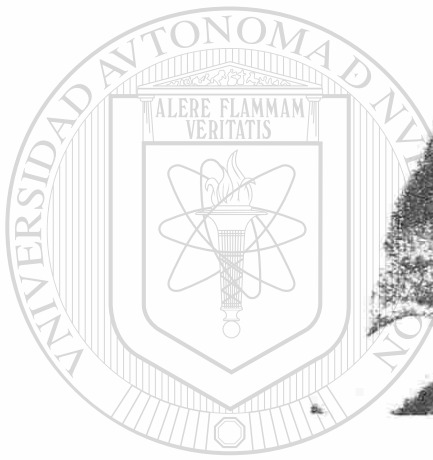


Fig. 23.

Anencefalia.

Presenta acrania; globos oculares -
prominentes; párpados cerrados, puen
te nasal aplanado; micrognatia.



Fig. 24.

Micr cefalia.

Disminución simétrica del diámetro
en el perímetro efálico.



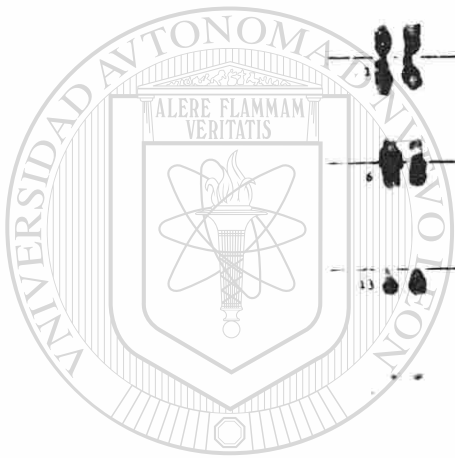
Fig. 25.

Microcefalia.

Placa radiográfica. Caso No. 21.

Huesos y suturas craneales de aspecto normal.

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
 SECCIÓN DE QUÍMICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. 22-741
 NOMBRE: R/DR. ENRIQUE CASTILLO CERDA
 EDAD: 20. SEXO: FEMEBINO
 FECHA: 10/05/52
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 45, XO/46, XX
 PRÁCTICO: DR. MA. LUISA SALGADO DE MFG.



U A N L

Fig. 26.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Cariotipo del Caso No. 22.

Fórmula cromosómica 46, XX de un mo
 saico 45, XO/46, XX.



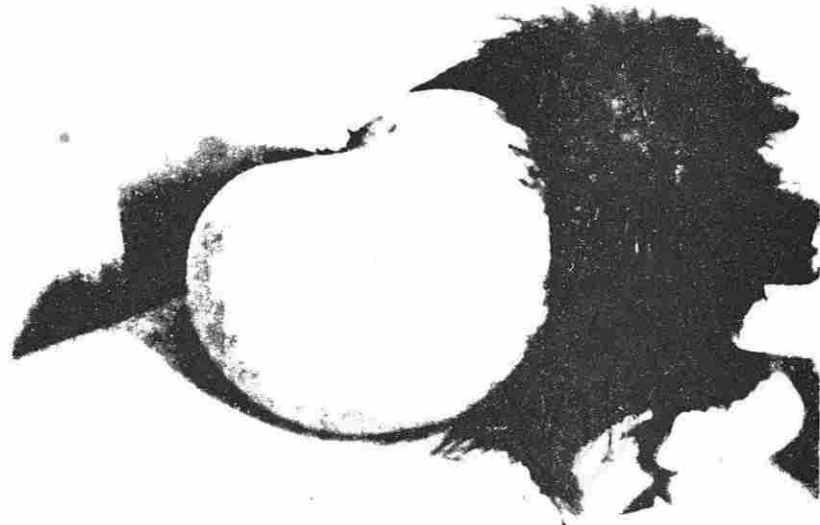


Fig. 27.

Encefalocele Occipital.

Tumoración de 8x8cms. de diámetro, -
cubierta de piel íntegra y cianótica.



Fig. 28.

Encefalocele Occipital.

Placa radiográfica. Caso No. 23.

El defecto se localiza a nivel occi-
pital; la tumoración se encuentra -
ocupada por tejido neural.

N.° FONORO DE PATOLOGÍA
 DIRECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. _____
 NOMBRE: _____
 EDAD: _____ SEXO: FEMENINO
 FECHA: _____
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 46, XX
 PRÁCTICO: _____

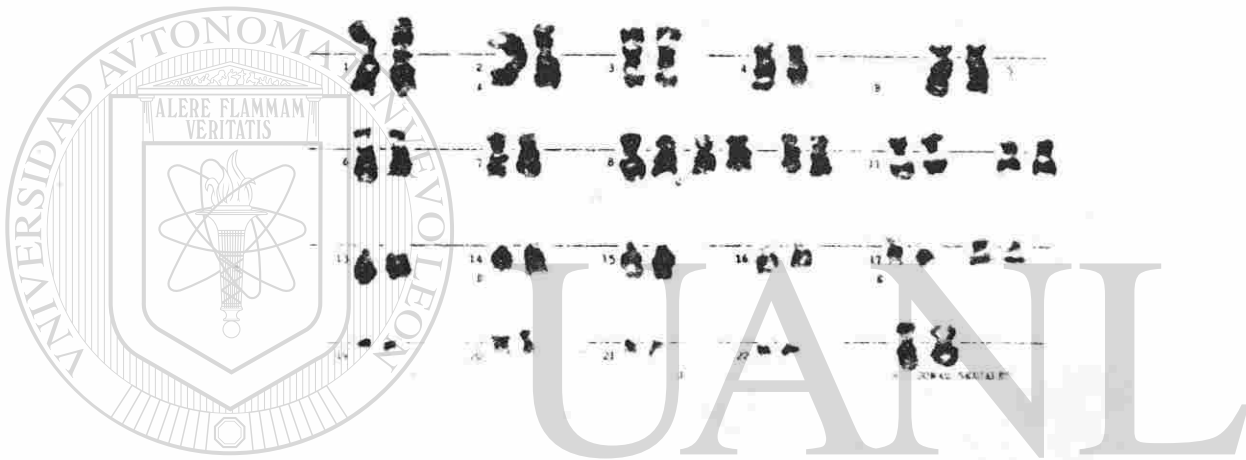


Fig. 29.

Cariotipo del Caso No. 23.

Fórmula cromosómica femenina normal,
46, XX.

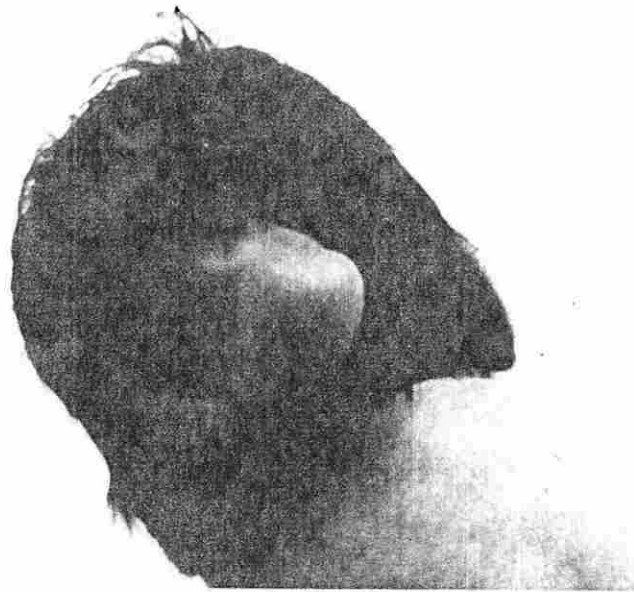


Fig. 30.

Meningocele occipital.

Tumoración de 10x4x3cms. de diámetro,
cubierta de piel íntegra.



Fig. 31.

Meningocele occipital.

Placa radiográfica. Caso No. 25.

Defecto a nivel de la sutura lamb--
doidea; la tumoración se encuentra
ocupada de líquido cefaloraquídeo.

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. _____
 NOMBRE DEL PACIENTE _____
 EDAD _____ SEXO _____
 FECHA _____
 FÓRMULA CROMOSÓMICA _____
 PRÁCTICO _____

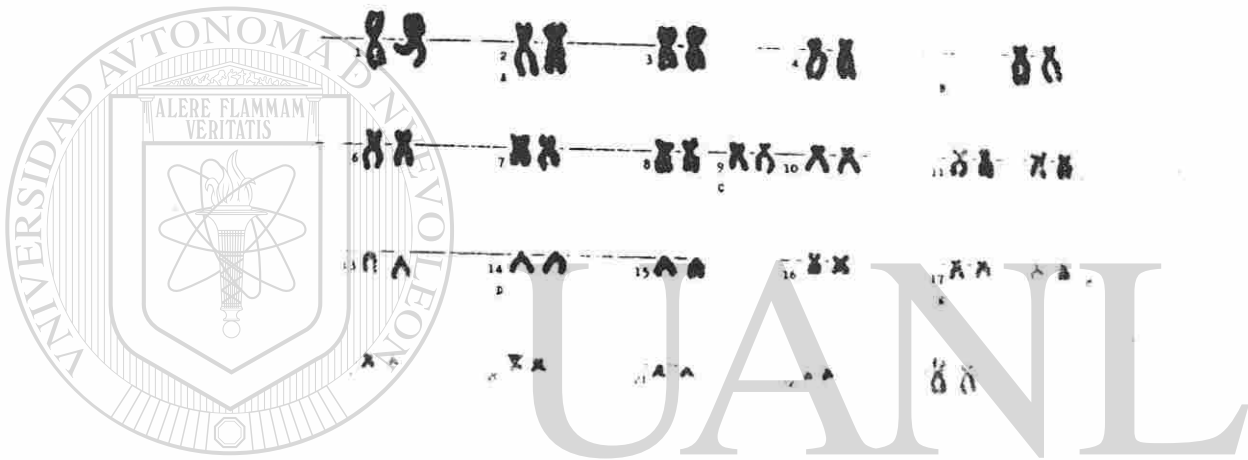


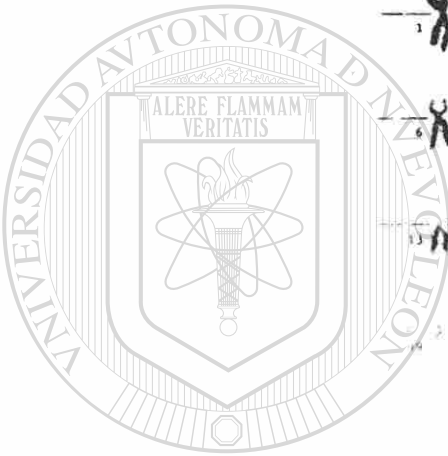
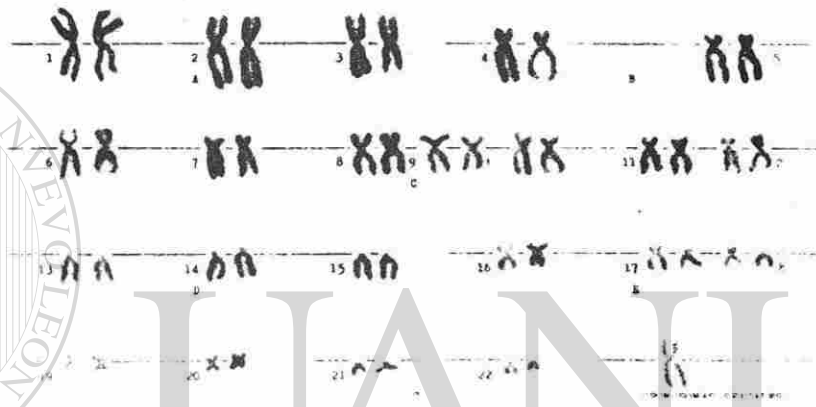
Fig. 52.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Cariotipo del Caso No. 25.

Fórmula cromosómica 46, XX de un mo
 DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
 SECCIÓN DE GENÉTICA HUMANA
 FACULTAD DE MEDICINA, U.A.N.L.
 CARIOTIPO No. 82-787
 NOMBRE: R/N. ISABEL GARZA ALCALA
 EDAD: R/N. SEXO: FEMENINO
 FECHA: OCTUBRE - 82
 FÓRMULA CROMOSÓMICA: 45,X0/46,XX
 PRÁCTICO: DRA. MA. LUISA SALAZAR DE MTZ.



UANL

Fig. 33.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Cariotipo del Caso No. 25.

Fórmula cromosómica 45, X0 de un mosaico 45, X0/46, XX.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

V.- DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que las malformaciones congénitas del Sistema Nervioso Central pueden presentarse en forma aislada o formando parte de los Síndromes de Malformación Múltiple.

Clásicamente se ha aceptado una etiología multifactorial (18, 43). Tomando en cuenta la existencia de factores tóxicos y ambientales capaces de inhibir la acción metabólica en etapas tempranas del desarrollo; sin embargo, los mecanismos de acción por medio de los que se producen las diversas alteraciones y las diferencias clínicas de las mismas no se han explicado satisfactoriamente.

De los 25 pacientes estudiados, se encontraron en 8 de ellos antecedentes de importancia que comprenden patología materna durante el embarazo en 4 casos, consistente en: abortos de repetición, 1 mortinato y gripe al tercer mes de gestación en un caso; en otros casos, pre-eclampsia; amigdalitis durante el 2º mes de gestación, y polihidramnios.

Antecedentes varios en 4 casos consistentes en: - ingestión de anticonceptivos (2 primeros meses de la gestación); drogadicción materna; hidrocefalia en la

familia materna, y un caso de consanguinidad de los pa
dres.

El hecho de que los antecedentes corresponden a -
patologías y factores diversos maternos, unido a las -
diferencias clínicas de la malformación presentada por
los pacientes, no permiten efectuar ninguna conclusión.
Los hallazgos citogenéticos en éstos casos son norma--
les, con excepción del caso de consanguinidad de los -
padres que presenta un mosaico 45, XO/46, XX.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

ANTECEDENTESMALFORMACIONFORMULA
CROMOSOMICAa) Patológicos.

- 2 abortos, 1 mortinato;
gripe (tercer mes de --
gestación).

Anencefalia 46, XY

- Pre-eclampsia.

Meningocele lumbar. 46, XY

Amigdalitis
(2º mes de gestación).

Mielomeningocele --
lumbar. 46, XY

- Polihidramnios.

Hidrocefalia, Mielo-
meningocele. 46, XX

b) Varios.

- Ingestión de anticoncep-
tivos (2 primeros meses
de gestación).

Encefalocele 46, XY

- Drogadicción materna --
(alcohol+++ , marihuana,
cemento, tñmer).

Síndrome de Malfor-
mación múltiple; --
46, XY

- Hidrocefalia
(familia materna).

Mielomeningocele --
lumbar. 46, XY

- Consanguinidad.

Hidrocefalia y Mielomeningocele.
Microcefalia. 45, XO/ 46, XX

Tabla No. 4.

Antecedentes de importancia.

(8 casos).

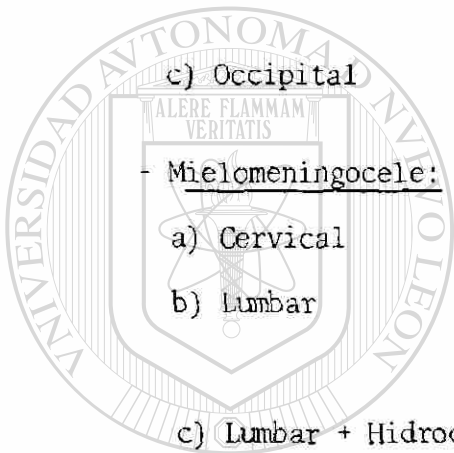
Es importante señalar que de un total de 11 pacientes del sexo femenino 6 presentan hallazgos citogenéticos de mosaicismo 45, XO/46, XX. (Tabla No. 5.). Este tipo especial de mosaico se ha considerado en general como una variante del Síndrome de Disgenesia ovárica y se presenta por no disyunción durante la primera o segunda división meiótica ó durante las primeras mitosis del cigoto, dando lugar a familias celulares con diferente número modal de cromosomas (18, 43). La patología presentada en éstos casos, corresponde a 4 meningoceles de diversa localización; 2 mielomeningoceles, uno de ellos con hidrocefalia y un caso de microcefalia; - por lo que predominan las alteraciones en el proceso normal de tubulación a nivel de la médula espinal.

Fué encontrado sólo 1 caso con alteración de autosomas

correspondiente al paciente No. 6 con Mielomeningocele lumbar y una fórmula cromosómica 46XY,22p⁺.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

<u>MALFORMACION</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>FORMULA CROMOSOMICA.</u>
- <u>Espina bífida.</u>	1	46, XY
- <u>Meningocele:</u>		
a) Cervical	2	46, XY
b) Lumbar	5	46, XX - (1) 46, XY - (2) 45, XO/46, XX - (2)
c) Occipital	1	45, XO/46, XX
- <u>Mielomeningocele:</u>		
a) Cervical	1	45, XO/46, XX
b) Lumbar	4	46, XY, 22p ⁺ (1) 46, XY (3)
c) Lumbar + Hidrocefalia	3	46, XX 46, XY



U A N L

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

- <u>Raquisquisis lumbar.</u>	1	46, XX
- Hidrocefalia	1	46, XY
- Encefalocele	2	46, XX 46, XY
- Microcefalia	1	45, XO/46, XX
- Anencefalia	3	46, XX 46, XY (2)

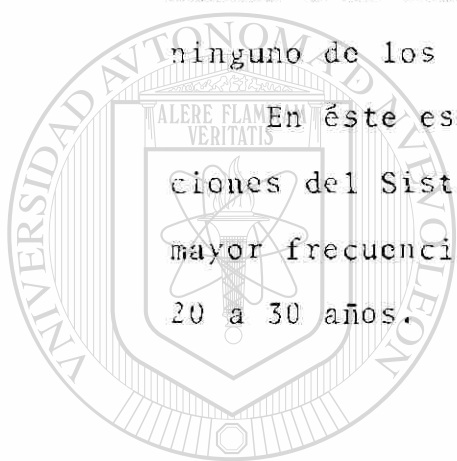
Tabla No. 5

Relación citogenética - anatómica de las malformaciones.

Algunos casos con malformaciones de tipo meningocele ó mielomeningocele de diversa localización, así como la microcefalia, presentan hallazgos citogenéticos anormales. En el resto de las malformaciones estudiadas, se encontró fórmula cromosómica normal. (Tabla No. 5).

El estudio de los cariotipos con la técnica de Bandas G no demuestra alteraciones estructurales en ninguno de los pacientes.

En éste estudio, los recién nacidos con malformaciones del Sistema Nervioso Central se presentaron con mayor frecuencia (12 casos) en mujeres con edades de 20 a 30 años.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

VI.- RESUMEN

Fueron estudiados 25 pacientes neonatos con malformación congénita del sistema nervioso central, efectuando el diagnóstico anatómico de la malformación y el estudio citogenético con tinción de rutina y técnica de bandeado cromosómico G en cada uno de ellos.

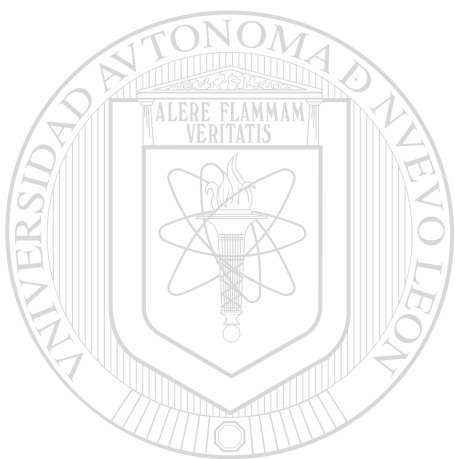
Las malformaciones encontradas con mayor frecuencia corresponden a defectos de cierre del tubo neural a nivel de la médula espinal que dan lugar a meningoceles y mielomeningoceles de diversa localización.

Los hallazgos citogenéticos en 18 pacientes fueron normales; en 6 pacientes del sexo femenino se encontró mosaicismo 45, X0/46, XX., asociado a meningoceles y

mielomeningoceles; 1 caso presentó microcefalia. En un paciente del sexo masculino con mielomeningocele lumbar se encontró una fórmula cromosómica 46, XY, 22p⁺.

El mosaico 45, X0/46, XX se ha considerado como una variante del Síndrome de Disgenesia Ovárica y se presenta por no disyunción meiótica ó durante las primeras mitosis del cigoto (43), dando lugar a familias celulares con diferente número modal de cromosomas. La patología presentada en éstos casos, corresponde principalmente a alteraciones en el proceso normal de tubulación a nivel de la médula espinal.

En 8 pacientes se encontraron antecedentes de importancia que comprenden patología materna durante el embarazo en 4 casos, y antecedentes varios en los restantes.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Arey, L.B.,: Developmental Anatomy. W.B. Saunders Company, Philadelphia 7th ed., pp. 454-498. 1965.
- 2.- Bergsma, E., Herrmann J., Optiz J.: "Naming and nomenclature of syndromes". Conference on the diagnosis genetics and management of birth defects. pp. 69-85. 1974.
- 3.- Burnside, B.: "Microtubuls and microfilaments in newt neurulation". Dev. Biol. 26:9,416-441. 1971.
- 4.- Carlson, B.M.,: Patten's Foundations of Embriology. Mc. Graw-Hill Book Company 4th ed., pp. 317-357. - 1981.
- 5.- Carnevale, A., Frias S., Castillo V: "Identificación de anomalías cromosómicas por la técnica de Bandas G en pacientes con cariotipo aparentemente normal con técnica convencional". Rev. Invest. Clin. 30:115-119. 1978.
- 6.- Chusid, J.G.,: Neuroanatomía correlativa y neurología funcional. El Manual Moderno S.A. 5a. ed., pp. 317-334. 1980.
- 7.- David, T., Townlwy A., Goldstein B. "Prior abortions and neural tube defects". Clin. Genet. 18:3, 201-202. 1980.

- 8.- Denver., Editorial Comment. A proposed standard --
septen of nomenclature of human mitotic chromosomes.
(Denver, Colorado). Am. Hum. Genet. 24:319. 1960.
- 9.- Desmond, M.E.,: "Description of the occlusion of -
the spinal cord lumen in early human embryos". Anat.
Rec. 204: 89-93. 1982.
- 10.- Francke, U., Holmes C., Atkins V.: "Aniridia. Wilm's
tumor association: evidence for especific deletion
of 11p13". Citog. Cell. Gent. 24:185-192.1979.
- 11.- Fraser, F., Hanson C., Czeizel A.: "Increased fre-
quency of neural tube defects in sibs of children
with other malformations". Lancet July 17:144-145.
1982.
- 12.- Grant's Anatomy. Atlas. The Williams and Wilkins.
Co/Baltimore. 7th ed. pp 418-410. 1976.
- 13.- Hamilton, W.J. Mossman H.; Embriología Humana, Edi-
torial Interamericana. 4a. ed., pp. 451-506. 1975.
- 14.- Higurash M. et al. "The birth prevalence of malfor-
mation syndromes in Tokyo infants. A survey of --
14,430 newborn infants. Amer". J. Med. Genet. --
6:189-194. 1980.
- 15.- Hoshino, K.: "Histogenetic abnormalities in the --
brain caused by enviomental factors". Terat.1: --
3A-4A. 1983.

16.- Kitamura, T.: "Recent advances in studies on early development of the central nervous system". Symposium on Congenital Anomalies of The Central Nervous System: Histogenesis of the brain and its abnormalities. Terat. 1:3A. 1983.

17. Lockhart, R.D., Hamilton G.F., Fyfe F.W.: Anatomía Humana. Interamericana. 1a. ed., pp. 345-348. 1965.

18.- Márquez M.: Manual de citogenética Humana. Prensa Médica Mexicana. 2a. ed., pp. 170-208. Apéndice, 288-293. 1979.

19.- Maxwell W.: "Desarrollo del cerebro". Invest. Cien. 38:75-85. 1979.

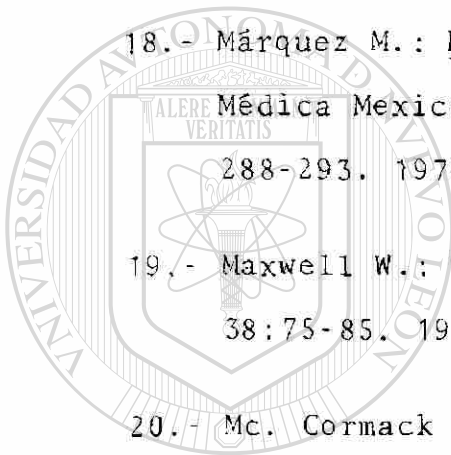
20.- Mc. Cormack A.: "Risk factors associated with neural tube defects". Clin. Genet. 17:6,394-402. 1980.

21.- Mc. Kusick.: "The anatomy of the human genome". Am. J. Med. 69:267-276. 1980.

22.- Mc. Minn, L.: Atlas a color de Anatomía Humana. Year book Med. Publishers inc. 7a. ed. pp 45-48. 1977.

23.- Moore, K.L.: Embriología Clínica. Interamericana. 2a. ed., pp. 335-366. 1979.

24.- Moorhead, P.S. y col.: "Chromosome preparations of Leukocytes cultured from human peripheral blood. -



U.A.N.L.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



Exptl. Cell Res. 20:613-616. 1960.

- 25.- Mortiner, E.A.: "The puzzling epidemiology of neural tube defect". *Pediatr.* 65,3: 636-637. 1980.
- 26.- Murray, F., Williams H.; "Normal values for selected physical parameters. An aid to syndrome delineation". *Birth Defects: Orig. art. ser.* 13:120-135. 1974.
- 27.- Nakamura, K.: "Morphological analysis of anencephalic brains". 10th. Int. Cong. Anat. Tokyo. 1975.
- 28.- Netter, F.H.: Nervous System. Ciba Corporation. -- 6th. Print. pp. 102-104. 1974.
- 29.- Noback, Ch., Damarest R: Sistema Nervioso Humano. Mc. graw-Hill Book Company. 2a. ed. pp. 102-104. 1980.
- 30.- Padmanabhan, R.: "Placental changes associated with fetal exencepaly resulting from maternal exposure to acute doses of ethanol". Symposium on congenital anomalies of the central nervous system: Histogenesis of the brain and its abnormalities. *Terat.* 1: 45A-46A. 1983.
- 31.- Peter, G.H.: "Chance repetition and error in the development of normal nervous system". *Pers. Biol. Med.* 25,1:2-19. 1981.

- 32.- Potter, E.L.: Patology of the fetus and the infant.
Year Book Med. Pub. Inc. pp. 2th ed. Chicago. pp.
302-335. 1979.
- 33.- Quezada J.: Manual de radiología clínica. Méndez -
Oteo. 3a. ed. pp. 1-11; 55-65. 1954.
- 34.- Rivas, F., Hernández A., Nazara Z.: "On the deletion
4p16 Wolf-Hirschorn Syndrome". Ann. Génét. 22,4:223
231. 1979.
- 35.- Ross, W., Wilson N.: "A stratagem for proportional
growth assessment". Act. Pediat. Belg. 28:169-182.
1974.
- 36.- Seabright, M.: "The use of proteolytic enzymes for
the mapping of structural rearrangements in the --
chromosomes of man". Chrom. 36:204. 1972.
- 37.- Schroeder, J.: "Mise en évidence du role inducteur
de l'encephale dans l'osteogenese du crane embryo
nnaiu du poulet". J. Embryol. Exp. Morph. 19:83-84.
1968.
- 38.- Sigh, D., Miscovitch R., Osborne R., Hennigar G.:
"Partial trisomy 13 in a case of cyclopia with --
13/14 translocation". Clin. Genet. 5: 201-206. 1980.
- 39.- Takamatsu, K., Mikoshira K.: "Genetic approaches -
to abnormal morphogenesis of the nervous system".

Symposium on congenital anomalies of the central nervous system: histogenesis of the brain and its abnormalities. Terat. 1:4A. 1983.

40.- Tenconi, A., Clementi D.: "Chorio-retinal dysplasia, microcephaly and mental retardation. An autosomal dominant syndrome. Clin. Genet. 20,5:347-351. 1981.

41.- Testut, L., Jacob O.: Anatomía Topográfica. Salvat Editores S.A. 8a. ed., pp. 557-561. 1952.

42.- Testut, L., Latarjet A.: Anatomía Humana. Salvat Editores S.A. pp. 254-257. 1979.

43.- Thompson, J.S., Thompson M.: Genética Médica. Salvat Editores S.A. 2a. ed. pp. 254-257. 1979.

44.- Wisniewski, L., Hassold T., Heffelfinger J. Higgins J.: "Cytogenetic and clinical studies in five cases of inv dup (15)". Hum. Genet. 50:259-270. 1979.

45.- Young, S., Fineman R., Douglas S., Grunnet M.: --
"Holoprosencephaly in a Down syndrome child. Am. J. Med. Genet. 5:201-206. 1980.

