

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 19 Nro. 2 — 1969 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN - COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". Licencia N° 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa Postal reducida, licencia N° 28 de la Administración Postal Nacional.

Dr. Jorge Emilio Restrepo G.
Decano de la Facultad

Dr. Antonio Osorio Isaza
Presidente de la Academia

EDITOR :

Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.

Dr. Mario Robledo V.

Dr. Iván Jiménez

Dr. David Botero R.

Dr. Oscar Duque H.

Srta. Melva Aristizábal

Dr. William Rojas M.

Dr. Juan Antonio Montoya O.

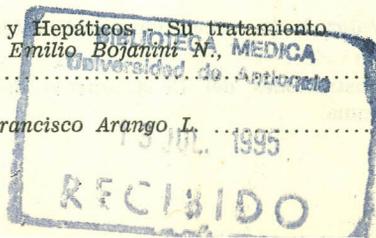
Dr. Alfredo Naranjo V

Margarita Hernández B., Administradora

CONTENIDO:

EDITORIAL

- Actualidad médica. A. R. C. 103
- Especialidad y sensibilidad de la técnica de anticuerpos fluorescentes en el diagnóstico de las leishmaniosis.
Drs. Ralph E. Duzbury, Elvio H. Sasun y Hernando Ucros 105
- El cariotipo - Bases para el diagnóstico citogénico I.
Dr. Jairo Bustamante B. 113
- El médico general y el pediatra frente al paciente estrábico.
Dr. Guillermo Vélez Restrepo 139
- Laurence-Moon-Biedl - Presentación de tres casos en una familia con estudio endocrinológico completo en uno de ellos. Revisión sobre la Fisiopatología del Síndrome. *Drs. Arturo Orrego M., Roberto López M.* 145
- Malaria - Hallazgos clínicos - Hematológico y Hepáticos - Su tratamiento.
Drs. Armando Uribe M., Néstor Solarte F., Emilio Bojanni N., Alberto Restrepo M. y Horacio Zuluaga Z. 157
- La colelitiasis en Antioquia, Colombia. *Dr. Francisco Arango L.* 167



ACTUALIDAD MEDICA

Desde hace algún tiempo viene propalándose en el país la especie errónea a todas luces, que los culpables del encarecimiento de la atención médica somos los profesionales de la medicina que exigimos siempre los mejores salarios y prestaciones. Por esta razón cada vez que se trata de hacer una economía o disminuir o suprimir una prestación se nos atribuye la causa.

Es necesario aclarar estas ideas y tratar de que haya unidad de criterio entre los mismos médicos, pues en las condiciones actuales de estatalización de la medicina, más que socialización, ello es esencial.

Las personas ajenas a la profesión y que tienen cargos directivos en entidades que prestan asistencia médica, y aún algunos médicos, no han comprendido todavía que la atención médica se encarece a medida que se tecnifica y perfecciona; olvidan casi siempre al establecer comparaciones, que vivimos en una época de técnicas avanzadas, cuando el conocimiento del derecho a la salud es ya universal y que los aparatos y demás implementos auxiliares en el diagnóstico y tratamiento que empleamos hoy, representan infinitamente mayor costo que el alcanzado cuando solo el médico y la enfermera empírica prestaban atención a los enfermos.

Por otra parte, parece que al atribuirsenos la elevación de los costos y perseguir economías, se disminuyen los servicios

y la atención, sin consultar en ninguna forma la técnica ni la eficiencia.

Los médicos, ya sea en ejercicio privado o al servicio de las entidades estatales o socializadas, tenemos un compromiso con los enfermos y es el de atenderlos de la mejor manera posible, utilizando siempre los mayores recursos disponibles y procurando que cada vez sea más científica y efectiva nuestra labor.

No podemos optar por el camino fácil de conformarnos indefinidamente con la indiferencia de las entidades encargadas de administrar los servicios de salud y patrocinar economías que perjudican en primer lugar a los usuarios e indirectamente a los médicos.

Se puede economizar en otros aspectos pero nó en la atención médica, con mayor razón cuando el compromiso es de proporcionar servicios eficientes y no de cualquier manera.

Pensar que puede economizarse en asistencia médica, restringiendo los servicios es no comprender la finalidad de ella.

A.R.C.

ESPECIALIDAD Y SENSIBILIDAD DE LA TECNICA DE ANTICUERPOS FLUORESCENTES EN EL DIAGNOSTICO DE LAS LEISHMANIOSIS

RALPH E. DUXBURY *
ELVIO H. SAGUN * /d
HERNANDO UCROS *

Con frecuencia se presentan dificultades para hacer un diagnóstico seguro en casos de Leishmaniosis humanas. Algunas veces el cuadro clínico es oscuro y el agente etiológico no es posible demostrarlo. Por lo general, los ensayos para poner presente la existencia de anticuerpos específicos que permitan un inmuno-diagnóstico de las leishmaniosis han fracasado (1,4). Exitos muy limitados han podido ser alcanzados con técnicas de aglutinación, precipitación y fijación del complemento. De ellas, tal vez la última técnica es la más realizable en el diagnóstico de infecciones humanas (5,6). Sin embargo se han encontrado algunas dificultades para producir un antígeno específico en cantidades suficientes para la práctica de la fijación del complemento. Se presentaron abundantes reacciones cruzadas con enfermedades producidas por bacilos ácido alcohol resistentes, lo que condujo a la utilización de antígenos

* Departamento de Parasitología Médica, Walter Reed Army Institute of Research, Washington D.C. y Universidad Javeriana, Bogotá.

producidos con esta clase de organismos en lugar de los antígenos específicos, (6,9). El uso de éstos antígenos no específicos tiene, como es natural, la desventaja de reacciones cruzadas con sueros de individuos leprosos o con lesiones tuberculosas activas.

Recientemente Adler (10) demostró la existencia de anticuerpos específicos, observando la disminución en el crecimiento de cultivos de *Leishmanias* cuando se agregaba a éstos, sueros homólogos o heterólogos. Aunque estas observaciones pueden tener aplicaciones importantes en estudios de investigación, es dudoso que este método pueda ser usado como técnica rutinaria de diagnóstico de laboratorio.

Las técnicas de anticuerpos fluorescentes se han utilizado en los últimos años en el diagnóstico serológico de infecciones parasitarias eschistosomiasis (11), trichinosis (12) tripanosomiasis americana y africana (15, 16), paludismo (17), y toxoplasmosis (18).

Estudios hechos en animales de experimentación infectados con *T. gambiense* y *T. rhodesiense*, permitieron la adaptación de una técnica indirecta de anticuerpos fluorescentes, que se llevan a cabo en portaobjetos sobre los que se han hecho extendidos de sangre de ratas infectadas (19). Después de haber establecido la técnica con sueros humanos se encontró que era posible reemplazarlo por sangre seca en papel de filtro con los mismos resultados.

Lo alentadores éxitos obtenidos con la técnica indirecta de anticuerpos fluorescentes en el diagnóstico de la tripanosomiasis, nos llevaron a la utilización de ella en el diagnóstico de la leishmaniosis visceral.

Esta comunicación se refiere al estudio de la sensibilidad y la especificidad de la reacción usando como antígenos formas leptomonas provenientes de cultivos de *Leishmania denovani* y *Leishmania brasiliensis*.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 45 sueros de individuos infectados con *Leishmania donovani* y 37 de personas enfermas de leishmaniosis muco-cutánea. El diagnóstico se estableció en todos estos casos por la identificación del agente etiológico por medio de biopsias. Para conocer la especificidad de la reacción se estudiaron 165 sueros de individuos con virosis, enfermedades bacterianas y parasitarias y con frecuencia degenerativas, Sirvieron como control de personas sanas, 22 sueros que fueron recolectados en candidatos a una academia militar.

La técnica que se usó es un método indirecto de anticuerpos fluorescentes anteriormente descritos (20).

Se hizo un estudio comparativo usando sueros y sangre seca en papel de filtro de los mismos pacientes de leishmaniosis visceral. Esta última fue preparada y extraída de acuerdo con el método anteriormente descrito (13).

Como antígenos se usaron formas leptomonas de cultivos de *Leishmania donovani* (cepa Khartoum) y de *Leishmania brasiliensis* (cepa de Guatemala).

RESULTADOS

Los sueros positivos se caracterizaron por una marcada fluorescencia amarillo-verdosa de las leptomonas. Estas cuando estuvieron en presencia de sueros negativos tomaron un color rojo.

La sensibilidad relativa de la técnica está indicada por los resultados obtenidos con sueros de pacientes con Leishmaniosis visceral (cuadro No. 1). Los hallazgos con sueros de individuos con otra clase de enfermedades o sanos indican el grado de especialidad de la prueba.

El mayor número de reacciones cruzadas se presentó con los sueros de pacientes de Leishmaniosis muco-cutánea. En individuos con infecciones producidas por virus, bacterias o parásitos las reacciones cruzadas fueron ocasionales con enfermos de paludismo, tripanosomiasis americana, eschistosomiasis y lepra. En 21 de los 22 sueros de personas sanas la reacción fue negativa y el otro presentó una reacción debilmente positiva.

Hubo una completa correlación de resultados entre los obtenidos con sueros y sangre seca en papel de filtro de los mismos pacientes de Kala-azar. Las pruebas verificadas con sangre seca, después de su almacenamiento a temperatura ambiente, dieron resultados positivos hasta dos meses después de la recolección de la muestra. Se comprobó que después de 15 meses de almacenamiento de la sangre, las reacciones se hicieron negativas.

Los resultados de la reacción usando antígenos de *L. brasiliensis* y *L. donovani* se resumen en el cuadro No. 2. Quince sueros de cada una de las dos Leishmaniosis produjeron reacciones cruzadas en más o menos igual proporción con los dos antígenos.



CUADRO No. 1

Sensibilidad y especificidad del método de anticuerpos fluorescentes en el diagnóstico de la leishmaniosis visceral humana.

No. Sueros estudiados	Diagnóstico establecido	Resultados de la reacción		
		Positiva	Dudosa	Negativa
45	Leishmaniosis visceral	31	9	5
37	Leishman. muco-cutánea	10	10	17
27	Micosis profundas	0	1	26
23	Paludismo	3	2	18
16	Tripanosomiasis africana	0	1	15
13	Tripanosomiasis americana	2	0	11
15	Eschistosomiasis	1	2	12
15	Lepra	1	1	13
12	Sífilis	0	1	11
10	Tuberculosis	0	0	10
8	Trichinosis	0	0	8
8	Lupus eritematoso	1	0	7
6	Onchocercosis	0	1	5
5	Leishmaniosis cutánea	0	1	4
5	Strongyloidiasis	0	0	5
2	Amibiasis	0	0	2
22	Controles sanos	0	1	21

CUADRO No. 2

Reacciones cruzadas entre *L. donovani* y *L. brasiliensis*

No. de sueros estudiados	Diagnóstico establecido	Resultados positivos con los dos antígenos	
		<i>L. donovani</i>	<i>L. brasiliensis</i>
15	Leishmaniosis visceral	14	11
15	Leishmaniosis muco-cutánea	9	13

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta experiencia indican que en infecciones con *L. donovani* y *L. brasiliensis* producen en el hombre anticuerpos específicos que se pueden demostrar por medio de una técnica indirecta

ta de anticuerpos fluorescentes usando como antígeno formas leptomonas obtenidas de cultivos de las dos Leishmanias en medio difásico de agar sangre.

Existen un gran número de reacciones cruzadas entre estos dos parásitos, posiblemente por semejanza de composición química de ellos dos. Se han iniciado estudios sobre absorción de anticuerpos usando sueros de animales inmunizados con cada una de las dos leishmanias, para tratar de conocer algo más en las relaciones antígeno-anticuerpo de las leishmanias.

Pocas reacciones cruzadas se presentaron cuando se usaron sueros de tripanosomiasis americana y antígeno *L. donovani*. Estos resultados son interesantes debido a las relaciones filogenéticas que existen entre los género *Leishmania* y *Trypanosoma*. Igualmente también fueron pocas las reacciones cruzadas que se presentaron cuando se estudiaron sueros de individuos con sífilis y lepra. Esta observación es interesante debido al hecho que al usar antígenos de *Leishmania donovani* para fijación del complemento, se obtienen reacciones positivas con sífilíticos y en personas infectadas con bacilos ácido alcohol-resistentes (6).

Pocos sueros de pacientes de paludismo reaccionaron positivamente con el antígeno de *L. donovani*. Alder observó que infecciones con cepas de *L. donovani* en hamster conferían marcada protección de ellos al *Pl. berghei* y *Babesia rodhaini*.

No hubo reacciones cruzadas cuando se probaron sueros de pacientes con *L. tropica*. Esto se debe, seguramente, al hecho de que la *L. tropica* no produce cantidad de anticuerpos apreciables por medio de reacciones serológicas. Esta misma observación fue hecha por Adler quien no pudo demostrar anticuerpos aglutinantes en sueros de pacientes infectados por éste parásito. (24). En este trabajo se estudiaron 5 sueros de personas infectadas con *L. tropica* por la técnica de anticuerpos fluorescentes usando como antígeno formas leptomonas de la misma *L. tropica* sin lograr que se produzca ninguna reacción, lo que hace suponer la poca producción de anticuerpos de este parásito.

La posibilidad de usar pequeñas cantidades de sangre seca, que son fácilmente obtenidas y enviadas por correo a un laboratorio central, hacen pensar que después de una apropiada estandarización de la prueba, puede usarse esta ventajosamente en investigaciones epidemiológicas sobre leishmaniosis. Sin embargo, no se tiene aún una información amplia sobre la sensibilidad y la especificidad del método, estudio que se debe abocar, antes de su aplicación como método de rutina de diagnóstico serológico.

RESUMEN

Se estudia la sensibilidad y la especificidad de un método indirecto de anticuerpos fluorescentes para el diagnóstico de las leishmaniosis, usando como antígenos, formas leptomonas de cultivos de *Leishmania donovani* y *Leishmania brasiliensis*. Se presentan frecuentes reacciones cruzadas cuando se estudian sueros de pacientes de leishmaniosis visceral y muco-cutánea. Los resultados son negativos cuando se estudian sueros de *Leishmania tropica* usando antígenos homólogos y heterólogos. Se llevaron a cabo con éxito reacciones utilizando sangre total seca en papel de filtro (13).

Se observaron ocasionales reacciones cruzadas con sueros provenientes de individuos con infecciones virales bacterianas o parasitarias y con enfermedades degenerativas.

SYNOPSIS

The specificity and sensitivity of an indirect fluorescent antibody test for leishmaniasis was studied using as antigen leptomonad forms of *Leishmania dovani* and *L. braziliensis*. Frequent cross-reactions occurred when either these antigens were used in testing sera from visceral or mucocutaneous leishmaniasis patient. Negative results were obtained in limited tests of *L. tropica* sera with homologous and heterologous antigens. Although dried blood on filter paper was substituted for serum and used successfully in testing, no cross-reaction experiments utilizing dried blood samples were conducted.

Occasional cross-reactions were observed with specimens from individuals with viral, bacterial and parasitic infections and from those with degenerative diseases.

REFERENCIAS

- 1) Nicolle, C., and Manceaux, L., 1909. Quelques données nouvelles relatives au kala-azar infantile. Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 4: 174-201.
- 2) Nicolle, C., and Manceaux, L., 1910. Recherches sur le bouton d'Orient cultures, reproduction expérimentales, immunisation. Ann. Inst. Pasteur, 24: 673-720.
- 3) Longo, A., 1912. Tentativi immunodiagnostici ed immunoterapeutici nella leishmaniosi infantile. Policlinico (sez. Med.) 19: 446-452.
- 5) Marques de Cunha, A., and Dias, E., 1938. Sur la preparation d'un antigene stable pour la reaction de fixation du complément dans les leishmanioses. Compt. rend. Soc. Biol., 129: 991-993.
- 6) Greval, S.D.S., Sen Gupta, P.C., and Napier, L.E., 1939. Serological reactions in kala-azar: Complement-fixation, false Wassermann reaction, and high anti-complementary titre. Indian J.M. Res., 27: 181-190.

- 7) Dharmendra, and Bose, R., 1941. Complement-fixation in leprosy with antigens prepared from various acid-fast bacilli. *Indian J.M. Res.* 29: 7-21.
- 8) Nussenzwig, V., 1957. Reacao de fixacao do complemento para leishmaniose visceral con antigeno extraido do bacilo da tuberculose. *Technica, sensibilidade, especificidade.* Hospital, Rio de Janeiro, 51: 217-226.
- 9) Pellegrino, J., Brener, Z., and Santos, U.M., 1958. Complement fixations test in kala-azar using *Mycobacterium butyricum* antigen. *J. Parasitol.*, 44: 645.
- 10) Adler, S., 1963. Differentiation of *Leishmania brasiliensis* from *L. mexicana* and *L. tropica*. Seventh Internat. Cong. Trop. Med. & Malaria, pp. 177-178.
- 11) Sadun, E.H., Williams, J.S., and Anderson, R.I. 1960. A fluorescent antibody technic for the serodiagnosis of schistosomiasis in humans. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 105: 289-291.
- 12) Sadun, E.H., Anderson, R.I., and Williams, J.S., 1962. Fluorescent antibody test for the serological diagnosis of trichinosis. *Exper. Parasitol.*, 12: 423-433.
- 13) Anderson, R.I., Sadun, E.H., and Williams, J.S., 1961. A technic for use of minute amounts of dried blood in the fluorescent antibody test for schistosomiasis. *Exper. Parasitol.*, 11: 111-116.
- 14) Sadun, E.H., Anderson, R.I. and Williams, J.S., 1961. Fluorescent antibody test for the laboratory diagnosis of schistosomiasis in humans using dried blood smears on filter paper. *Exper. Parasitol.*, 11: 117-120.
- 15) Fife, E.H., Jr. and Muschel, L.H., 1959. Fluorescent antibody Technic for serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 101: 540-543.
- 16) Sadun, E.H., Duxbury, R.E., Williams, J.S., and Anderson, R.L., 1963 Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of African and American Trypanosomiasis in man. *J. Parasitol.*, 49: 385-388.
- 17) Tobie, J.R., and Coatney, G.R., 1961. Fluorescent antibody staining of human malarial parasites. *Exper. Parasitol.*, 11: 128-132.
- 18) Kelen, A.E., Ayllon-Leindl, L., and Labzoffsky, N.A., 1962. Indirect fluorescent antibody method in serodiagnosis of toxoplasmosis. *Canad. Jour. Microbiol.*, 8: 545-554.
- 19) Williams, J.S., Duxsury, R.E., Anderson, R.I., and Sadun, E.H., 1963 Fluorescent antibody reactions in *Trypanosoma rhodesiense* and *T. gambiense* in experimental animals. *J. Parasitol.* 49: 380-384.
- 20) Duxbury, R.E., and Sadun, E.H. 1964. Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of leishmaniasis. *Am. Jour. Trop. Med. & Hyg.*, 13: 525-529.
- 21) Marques da Cunha, A., and Dias, E., 1939. Reacao de fixacao do complemento nas leishmanioses. *Brazil Med.*, 53: 89-92.
- 22) Lloyd, R.B., Napier, L.E., and Mitran, G.C., 1930. Wassermann reaction in kala-azar. *Indian J.M. Res.*, 17: 957-959.
- 23) Adler, S., 1954. The behavior of *Plasmodium berghei* in the golden hamster *Mesocricetus auratus* infected with visceral leishmaniasis. *T. Roy Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 48: 431-440.
- 24) Adler, S., 1963. Personal communication.

EL CARIOTIPO

BASES PARA EL DIAGNOSTICO CITOGENETICO I

*Dr. Jairo Bustamante B. **

Winiwarter en 1912 en un estudio de cromosomas meióticos de testículo había considerado en 47 el número para la especie humana. Painter (1921-1923) en el mismo material encontró 48 cromosomas. En 1956 Tjio y Levan (1) en cultivos de células de pulmón fetal encontraron un número diploide de 46 cromosomas, dato corroborado luego en células testiculares por Ford y Hamerton (2).

Son los cromosomas estructuras filamentosas formadas por desoxirribonucleoproteína, solo apreciables con el microscopio de luz en los períodos de división celular (mitosis o meiosis). En los distintos períodos de la mitosis su aspecto es variable: así, en la profase aparecen como filamentos muy alargados y poco tingibles; en la prometafase se contraen haciéndose más cortos y densos debido a una notoria espiralización y retracción. En realidad el cromosoma en estas fases de la mitosis está formado por dos filamentos llamados cromátides iguales en su tamaño y forma y equivalentes desde el punto de vista químico y hereditario.

* Jefe del Depto de Morfología U. de A. - Medellín, Colombia.

En la fase siguiente o metafase, ambas cromátides se separan, lo que se ha descrito como la "división longitudinal" del cromosoma, quedando solo unidades por una zona estrecha llamada constricción primaria o centrómero. A continuación, en la anafase, se completa la separación de las cromátides, que, arrastradas por las fibras del huso acromático, emigran a polos opuestos de la célula y originan los núcleos de las células hijas (Fig. 1).

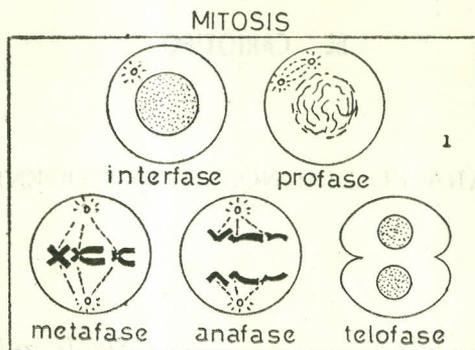


Fig. 1

La técnica de estudios de cromosomas en células cultivadas in vitro trajo un gran desarrollo de la citogenética en la última década y ha aportado valiosos conocimientos a la ciencia en general y a la medicina en particular. Se estudian los cromosomas generalmente en cultivos de células de médula ósea, (3-4), sangre periférica, (5-6), piel y otros tejidos (7-8-9). Todos estos métodos buscan una activa proliferación celular para obtener un número suficiente de figuras metafásicas. Al efecto ha sido de gran utilidad el uso de la colchicina, cuyas potentes propiedades antimitóticas se ejercen sobre el huso, inhibiendo la retracción de sus fibras y deteniendo por tanto la mitosis en la metafase. Otro paso importante en la técnica es la hipotonización del cultivo con lo cual las células se hinchan y los cromosomas se separan y permiten su estudio individual (10).

En la actualidad se recurre generalmente a los cultivos de linfocitos de sangre periférica por un corto período, seguido de la inhibición de la mitosis con colchicina y la hipotonización mencionada.

Debido a que los pequeños linfocitos no se reproducen como tales, es necesario inducir su transformación en linfoblastos. Para ello se utilizan ciertas substancias, algunas de ellas de naturaleza antigénica, que

promueven su transformación blástica y estimulan la mitosis. Entre estas sustancias la más utilizada es la fitohemaglutinina, glucoproteína extractable de varias leguminosas. (11).

Para unificar el estudio y hacer comparables los resultados de los estudios cromosómicos, distintos grupos de investigadores se han reunido en dos oportunidades, una en Denver en 1960 (12) y otra en Londres en 1964 (13). De tales reuniones han salido normas de relativa fácil aplicación al estudio del cariotipo. Para la identificación de los distintos cromosomas se ha de tener en cuenta tanto su tamaño como su forma, en lo que hace referencia a la posición del centrómero, a la existencia de constricciones secundarias y a la presencia de satélites. De acuerdo a la posición del centrómero se distinguen cuatro tipos de cromosomas a saber: 1) Cromosomas metacéntricos que tienen su centrómero aproximadamente en su parte media; 2) submetacéntricos que tienen el centrómero entre la parte media y un extremo; 3) telecéntricos, que lo tienen muy cerca de una extremidad y 4) los acrocéntricos, en toda su extremidad, (Fig. 2).

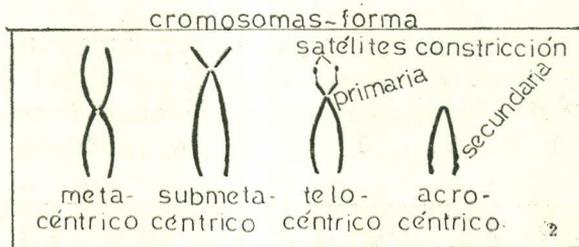


Fig. 2

Con base en su forma y en su tamaño se describen siete grupos: (Fig.3). El primer grupo o grupo A, comprende los cromosomas 1-2-3, grandes y metacéntricos. El segundo grupo o grupo B, comprende los cromosomas 4 y 5, que son cromosomas submetacéntricos, de mayor tamaño el 4 pero difíciles de diferenciar en ocasiones. El grupo tercero o grupo C, comprende los cromosomas 6-7-8-9-10-11 y 12 más el cromosoma o los cromosomas X; de acuerdo con ello en el hombre constará de 15 cromosomas y en la mujer de 16; en este grupo se presentan dificultades de identificación de los distintos pares, para lo cual los cromosomas se ordenan según su tamaño, en orden decreciente, siendo el 6º el mayor y 12º el menor. El cuarto grupo o grupo D comprende los cromosomas 13-14- y 15, que son grandes cromosomas acrocéntricos; frecuentemente los

cromosomas de este grupo, en especial el 13 y el 14 están provistos de satélites en sus ramas menores. El quinto grupo o grupo E está formado por los cromosomas 16-17 y 18; entre ellos el 16 es más metacéntrico y el 18 más telocéntrico. El grupo F o grupo sexto comprende los pares de cromosomas 19 y 20; son pequeños cromosomas metacéntricos de difícil diferenciación entre sí. El último grupo o grupo G, está formado por los cromosomas 21-22 llamados pequeños acrocéntricos y el cromosoma Y; generalmente el 21 y muy frecuentemente el 22 están provistos de satélites; la carencia de este apéndice y el aspecto de sus ramas mayores hacen al Y fácil de reconocer en la mayoría de los casos.

Otros métodos para la identificación de los cromosomas por su tamaño se refieren al reconocimiento de su longitud relativa dentro del conjunto haploide o a la relación entre el tamaño de sus dos ramas, que es propia para cada uno (12).

CROMOSOMAS HUMANOS

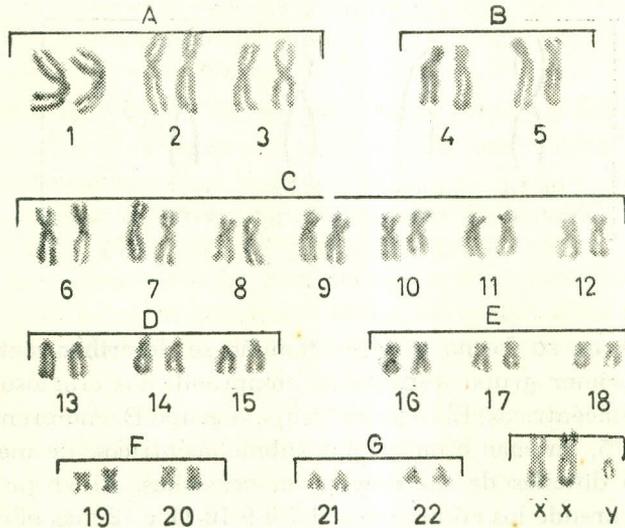


fig.3

De gran utilidad para la diferenciación cromosómica es el estudio de la duplicación del A.D.N. por medio de la autorradiografía, que permite evidenciar las características propias para cada cromosoma, tanto en el

orden temporal como en su disposición espacial. (14-15). De especial valor ha sido la aplicación de este método en la indentificación del cromosoma X, ya que, cuando existen dos o más de éstos, uno o los restantes cromosomas excesivos tienen una reduplicación retardada, presentándose para la demostración autorradiográfica selectiva. El procedimiento que se sigue se demuestra en la fig. N° 4. La fig. N° 5 muestra cromosomas de un cultivo de linfocitos de sangre periférica de una mujer al cual se le ha agregado timidina H3 tres horas antes de la preparación de las placas microscópicas. Se puede observar en ella la incorporación selectiva del marcador en el cromosoma X retardado.

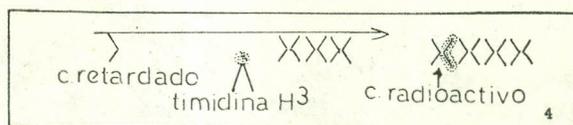


Fig. 4

Igualmente estudios autorradiográficos permiten estudiar las diferencias en la síntesis de A.D.N. a lo largo de las cromátides; pudiéndose así, acertadamente, diferenciar cromosomas que muestran características morfológicas similares. (15).

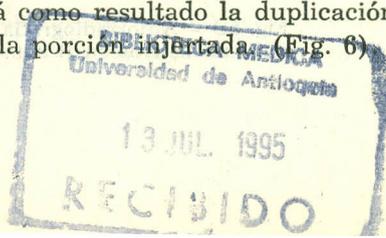
Alteraciones estructurales de los cromosomas.

No nos referimos en estos apartes a variaciones en la composición molecular del cromosoma, de tanta importancia en la determinación hereditaria, sino a cambios detectables en su forma y en su tamaño.

1— *Inversión*. Se produce una inversión cuando una porción del cromosoma presente una posición inversa a la que normalmente tiene. Su mecanismo de producción se explica en la (Fig. 6).

2— *Inversión pericéntrica*. Es similar a la anterior, pero en la porción invertida queda comprendido el centrómero (Fig. 6).

3— *Duplicación*. Cuando una porción de su homólogo se inserta en una cromátide durante la meiosis, da como resultado la duplicación del material genético correspondiente a la porción insertada. (Fig. 6)



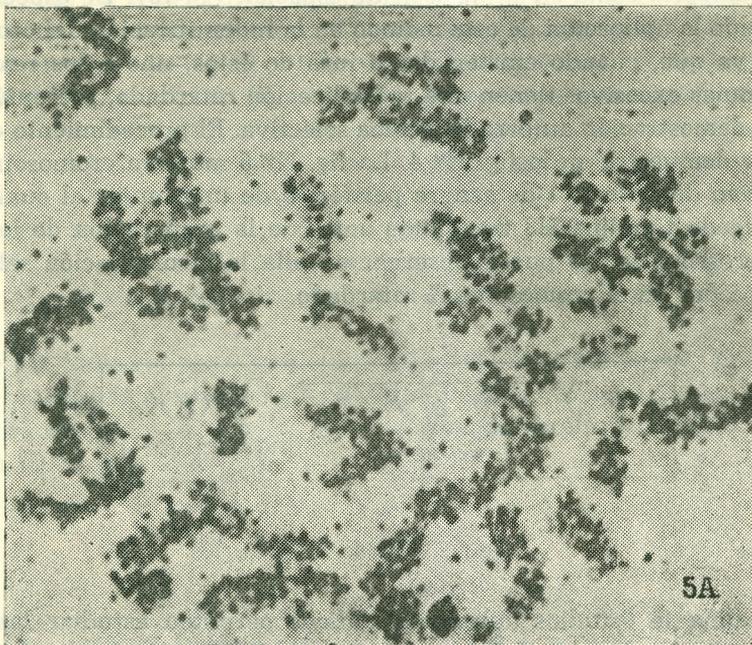


Fig. 5A

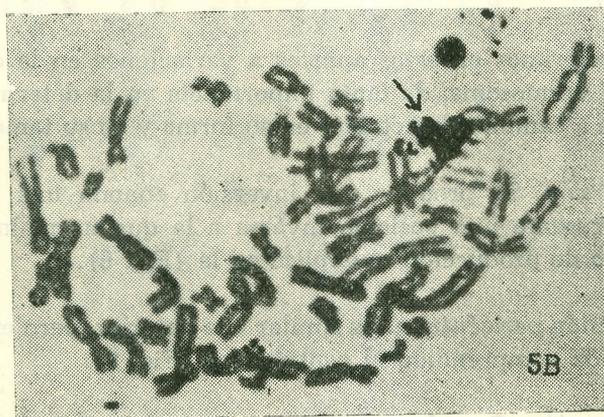


Fig. 5B - Autorradiografía de cromosomas en A todos son radioactivos en B demostración del X "retardado".

— *Delección*. Se refiere el término a la pérdida de un fragmento de un cromosoma. (Fig. 6).

5— *Translocación*. Un fragmento de un cromosoma o un cromosoma entero, puede implantarse en otro cromosoma. (Fig. 6).

6— *Cromosoma en anillo*. La delección en el extremo de un cromosoma puede dar como resultado la unión de los dos extremos del cromosoma dando a éste una forma anular. (Fig. 6).

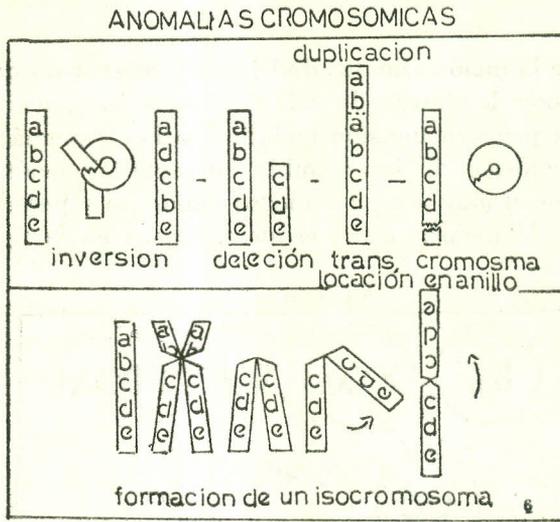


Fig. 6

7— *Isocromosomas*. La ruptura transversal del cromosoma a nivel del centrómero dá lugar a la separación de las cromátidas con el centrómero como eje del movimiento (Fig. 6), Se origina así como nuevo cromosoma con dos ramas iguales morfológica, química y genéticamente.

Las dos primeras alteraciones enumeradas son de difícil reconocimiento en cromosomas humanos y han sido estudiadas especialmente en cromosomas politlénicos de los insectos.

Determinación del cariotipo.

Las células del organismo se pueden subdividir en células somáticas y células sexuales o gametos. Las primeras constituyen tejidos y órganos;

las segundas se especializan en el mantenimiento de la especie, transmitiendo las características de los padres a los descendientes. Las células somáticas tienen un número *diploide* de cromosomas, esto es, en ellas los cromosomas existen por parejas de cromosomas homólogos, uno derivado del padre y otro derivado de la madre. Las células sexuales, a través de los pasos de la meiosis, reducen el número diploide de cromosomas a la mitad, o sea al número *haploide*, con lo cual los gametos quedan con solo un representante del par homólogo.

Meiosis.

Se compone la meiosis de dos divisiones celulares sin que medie entre ellas el período de síntesis de A.D.N. característico de la mitosis. En la profase de la primera división meiótica se lleva además a efecto un importante mecanismo de intercambio de material genético entre las cromátides de los cromosomas homólogos (materno y paterno). Las distintas etapas de la meiosis están esquematizadas en la fig. N° 7.

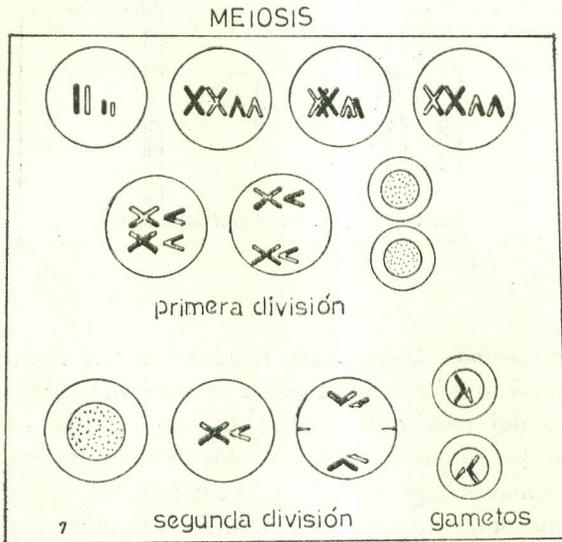


Fig. 7

La profase de la primera división meiótica está subdividida en cuatro períodos, o estados; el primero o *leptotene* es similar a la profase mitótica y en él los cromosomas inician su condensación. En el siguiente

período o *zigotene* los cromosomas homólogos se agrupan en parejas que al aproximarse establecen puntos de contacto entre sí, o *sinápsis*, que se amplían hasta fusionarlos uno con otro, estado en que reciben el nombre de *cromosomas bivalentes*.

El estado de *paquitene*, se caracteriza porque cada uno de los cromosomas fusionados se subdivide en sus dos cromátides, lo que origina grupos de cuatro filamentos paralelamente dispuestos llamados *tetradas*. Es en este momento cuando porciones homólogas de distintas cromátides pueden intercambiarse entre sí, por el mecanismo de entrecruzamiento (o *crossing over*) que dá como resultado cromátides formadas por partes tanto del cromosoma materno como del cromosoma paterno.

Luego del entrecruzamiento se inicia el estado de *diplotene* en el cual las tetradas inician su separación quedando unidas solo en algunos puntos llamados *quiasmas*, más abundantes mientras más largo es el cromosoma. Al final del período los quiasmas solo existen hacia los extremos del cromosoma, fenómeno denominado *terminalización*.

El último estado de la profase meiótica es la *diacuinesis*, en el cual los cromosomas se engruesan, rompen la terminalización y desaparecen membrana nuclear y nucleólo.

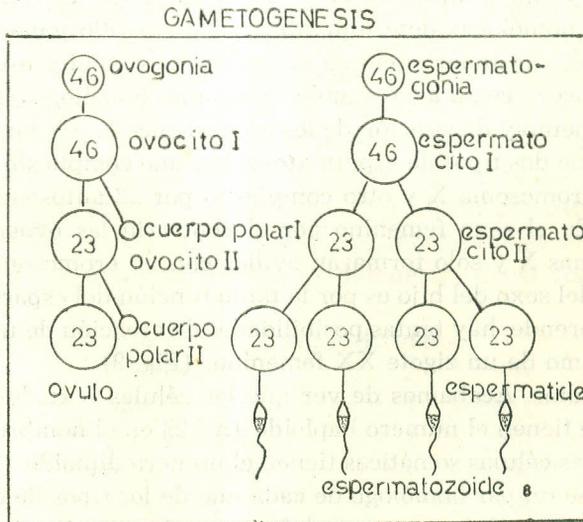


Fig. 8

En la metafase los cromosomas se orientan en el centro del huso acromático y adoptan el mismo aspecto de la metafase mitótica. La anafase meiótica se diferencia de la anafase mitótica porque a cada polo opuesto de la célula asciende un miembro del par homólogo, sin ruptura del centrómero. Cada célula resultante tendrá pues un número haploide de cromosomas pero cada cromosoma está formado por dos cromátides, lo que explica la falta de síntesis de A.D.N. entre esta primera división celular y la siguiente. En el testículo las células resultantes de la primera división son los espermatocitos de segundo orden; en el ovario son los ovocitos de segundo orden y los primeros cuerpos polares. (Fig. 8).

Muy pronto después de la primera división meiótica se produce la segunda, caracterizada por la formación de dos células haploides y en la cual cada cromosoma consta de solo una *cromátide*. (Fig. 7)

En el testículo las células resultantes de la segunda división meiótica son las espermátides que inician su maduración a espermatozoides. En el ovario son los óvulos aptos para la fecundación y los segundos cuerpos polares. (Fig. 8).

Con la fecundación se suman los núcleos de ambos gametos y se determinan en el cigote o huevo el número diploide característico de la especie y con él las características hereditarias aportadas por cada gameto.

Determinación del sexo. En las espermatogonias, como en las células somáticas, hay un cromosoma X y un cromosoma Y, compuestos por porciones no homólogas determinantes del desarrollo gonadal y porciones homólogas, sin importancia en el desarrollo sexual y que durante la meiosis se aparean como los restantes autosomas homólogos. Resultado de este agrupamiento y disyunción de los cromosomas X y Y en la meiosis es la formación de dos tipos de espermatozoides, uno compuesto por 22 autosomas y un cromosoma X y otro compuesto por 22 autosomas y un cromosoma Y. En el sexo femenino por el contrario las ovogonias poseen dos cromosomas X y solo formarán óvulos con un cromosoma X. La determinación del sexo del hijo es por lo tanto función del espermatozoide y, como se comprende, hay tantas posibilidades de creación de un cigote XY, masculino, como de un cigote XX femenino. (Fig. 9).

Aneuploidias. Acabamos de ver que las células sexuales son haploides, o sea que tienen el número haploide ($n=23$ en el hombre) de cromosomas y que las células somáticas tienen el número diploide ($2n = 46$), es decir que tiene un par homólogo de cada uno de los tipos de cromosomas. En ocasiones hay células que por defectos en la mitosis triplican o cuadruplican el número haploide y se denominan triploides o tetraploides;

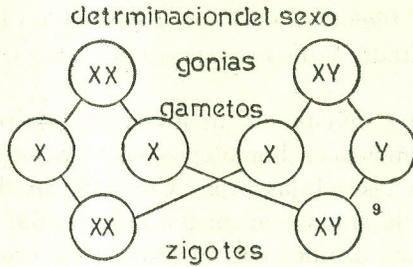


Fig. 9

estas variedades son sin embargo células euploides. En ciertas ocasiones también las células presentan un número de cromosomas que se separan de la proporción euploide, por ejemplo células con 45, 47 o 48 cromosomas en la especie humana. Tales situaciones se refieren con el término de aneuploidias.

Al estudiar el idiograma de células aneuploides con 45 cromosomas se ve que en ellas falta un cromosoma de alguno de los pares homólogos; cuando hay 47 o 48 cromosomas existe un exceso de uno o más para uno o varios de los tipos de cromosomas. En el primer caso hablamos de monosomía del cromosoma faltante y en el segundo de trisomía o tetrasomía del cromosoma excesivo.

Hay dos mecanismos fundamentales para la determinación de las aneuploidias: la "no disyunción mitótica o meiótica" y la "pérdida de un cromosoma retardado". El mecanismo de la no disyunción fue descrito por Bridges en la drosofilia en 1916 (16-17) y su demostración constituyó la prueba fehaciente de la teoría cromosómica de la herencia, ya que con ello se asociaban directamente los cambios fonotípicos a cambios en la constitución cromosómica. En efecto demostró Bridges la existencia de los "super sexos" y estados intersexuales en la drosofila caracterizados por aneuploidia como se demuestra en el cuadro No. 1.

Tipos sexuales de la drosofila según Bridges.

Hembra	2	X	AA
Macho	1	X	AA
Super-hembra	3	X	AA
Super-macho	1	X	AAA
Iner-sexo	2	X	AAA

Cuadro N^o 1

La variación cariotípica es posible, como demostró Bridges, por trastornos en la meiosis, bien será en la ovogénesis o en la espermatogénesis, que dan como resultado óvulos o espermatozoides con exceso o defecto de cromosomas.

El término de no disyunción meiótica se refiere a la falta de distribución de los cromosomas homólogos en la primera o en la segunda división meiótica en las células hijas. Con ello los dos cromosomas homólogos emigran en la anafase al mismo polo celular, dando como resultado óvulos o espermatozoides con exceso de un cromosoma y óvulos o espermatozoides con defecto de un cromosoma los cuales, al unirse a gametos normales o anormales en su número cromosómico, originan zigotes aneuploides. (Fig. 10 y 11).

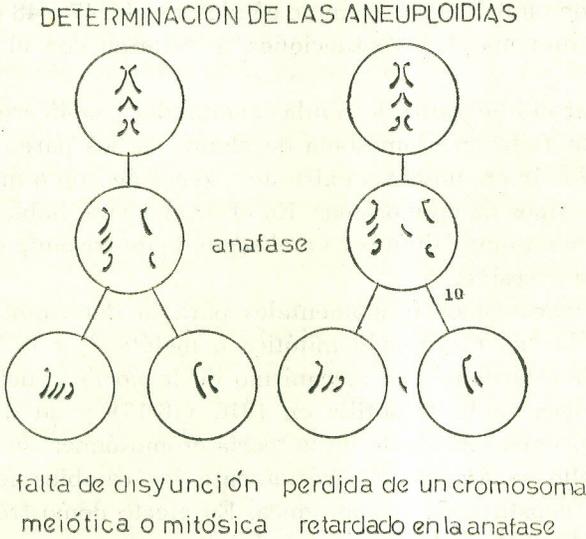


Fig. 10

El mecanismo de la pérdida de un cromosoma también se lleva a efecto en la anafase y se refiere a la falta de ascenso o migración de un cromosoma y su pérdida al completarse la meiosis. (Fig. 10). Como resultado, una de las células hijas será deficiente en ese cromosoma y originará un zigote monosómico para ese cromosoma. El retardo de un cromosoma se observa también con alguna frecuencia en la mitosis y se puede inducir experimentalmente (18-19).

formación de cigotes aneuploides

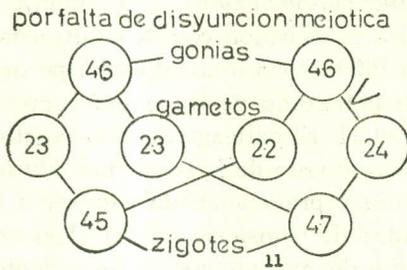


Fig. 11

No disyunción mitótica. Mosaicismo.

Cuando el defecto de la disyunción se produce no ya durante la formación de los gametos sino en el proceso de segmentación ovular, dá como resultado la formación de blastómeros con un diferente número cromosómico y como consecuencia a la existencia de células con diferente cariotipo en el mismo individuo, estado conocido como mosaicismo cariotípico. Teóricamente, mientras más temprano se produzca el trastorno más alto será el porcentaje de células aneuploides. Si se produce en la primera división, se producirán dos colonias celulares, una con 45 y otra con 47 cromosomas. Si se lleva a efecto en divisiones ulteriores, se podrán observar tres colonias de diferente cariotipo. (Fig. 12). Debe recordarse sin embargo que muchas combinaciones cromosómicas no son viables, lo que limita notoriamente la variedad del mosaicismo.

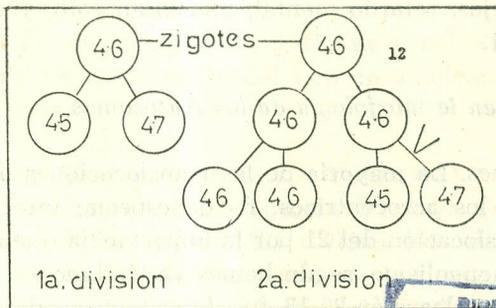
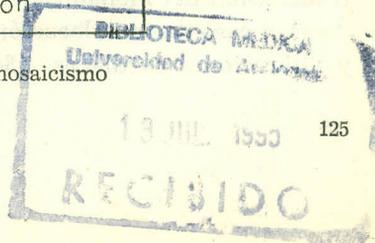


Fig 12 - Determinación del mosaicismo



Principales aneuploidias en el Hombre.

Síndrome de Dow (Mongolismo). La primera observación de una aneuploide autosómica en relación con la enfermedad fue dada por Lejeune y col. (20) en 1959, al estudiar el cariotipo de un grupo de niños mongoles y descubrir la trisomía de un pequeño acrocéntrico generalmente considerado como el 21. El hallazgo ha sido repetidamente confirmado y se le considera determinante de la condición. Un adelanto de gran importancia en el estudio y prevención del síndrome ha sido el reconocimiento de la posibilidad de translocación del 21, generalmente al cromosoma 15, situación que de presentarse en los gametos determina con el alto porcentaje de posibilidad del estado trisómico del hijo. (21,22,23,24).

Más recientemente Cowie y Aberd (25) describen un caso de síndrome de Dow sin trisomía pero con una probable delección de un cromosoma G y su translocación al grupo F, indicando un probable efecto de posición.

Trisomía del grupo D. Debido a la dificultad de la diferencia de los miembros en este grupo se le refiere también como trisomía del 13-15, descrita inicialmente por Patau (26) y repetidamente confirmada (27, 28, 29). Entre los hallazgos determinados por el defecto predominan los defectos oculares (microftalmía y anoftalmía), daño cerebral, retardo mental, queilosquisis y palatosquisis, polidactilia y anomalías cardiovasculares.

Trisomía del grupo E. (16-18). Descrita en 1960 simultáneamente por Edwards y col. (30) y Patau y col. (31). También en este caso ha sido difícil determinar claramente el cromosoma causante. Entre las alteraciones más frecuentemente observadas están las malformaciones en manos, pies y orejas, retardo mental, pterigium colli, y malformaciones cardíacas. (32,33).

Alteraciones en la morfología de los Autosomas.

Translocaciones. La mayoría de las translocaciones descritas se han presentado entre los acrocéntricos. Es de especial interés el reconocimiento de la translocación del 21 por la importancia que ello tiene en la transmisión del mongolismo, según hemos ya anotado.

Un caso de translocación 22-13, fue descrito asociado a déficit mental y alteraciones cardíacas. (34).

Varios casos de translocaciones de cromosomas del grupo D (35,36, 37,38) se han observado. Hecht y col. (39) describen un caso de translocación D/E determinante de un síndrome de trisomía del 18; Rhode (40) describe la translocación de la rama mayor de un cromosoma del grupo E y Brodie y Dallari (41) encuentran la transmisión materna del síndrome de trisomía E en un caso afecto de translocación.

Deleciones. Deleción de 5. La pérdida del brazo corto de un cromosoma 5 descrita por Lejeune (42,43) es determinante del síndrome conocido como "enfermedad del grito del gato" ("maladie du cri du chat") a causa del sonido peculiar en su llanto y debido a hipoplasia subglótica con laringomalacia.

Otros hallazgos comunes en los pacientes son microcefalia, micrognatia, hipertelorismo e implantación baja de las orejas.

Cromosoma Ph. Baikie y col. en 1959 (44) y Nowell y Hungerford en 1960 (45) describen un cromosoma especialmente pequeño dentro del grupo de los pequeños acrocéntricos, en casos de leucemia mieloide aguda. El cromosoma, conocido como cromosoma Ph (por Philadelphia) se encuentra en un alto porcentaje de casos de leucemia mieloide aguda pero solo en las células de la serie mieloide y se le considera como resultante de una deleción de uno de los cromosomas del grupo G, lo que origina un desbalance genético en el grupo. Es importante anotar que en casos de síndrome de Dow, (trisomía del mismo grupo), se presenta en un alto porcentaje la leucemia mieloide.

Deleción de la rama menor del 18. Varios informes se han presentado de esta lesión (46,47,48,49). En ellos es constante el retraso mental, la corta estatura, el hipertelorismo con epicanto, las caries dentales, la micrognatia y el cuello palmeado.

Deleción de la rama mayor del 4. Ockey y col. (50) describen un caso de deleción de la rama mayor del 4 en un niño con grandes anomalías en las extremidades.

Isocromosomas. Therman, citado por Yunis (51) ha presentado evidencia de isocromosomas de un cromosoma del grupo D en una paciente con retardo mental. Miller y col. (52) y Ricci (53) describen casos de probable isocromosoma del 18 y Armendares (54) refiere el caso de una niña en que la presencia de un isocromosoma del 18 es altamente probable citológica y clínicamente.

Duplicación. Trisomía parcial.

Cuando se produce una duplicación durante la meiosis, el gameto resultante tendrá dos representantes de los genes presentes en el fragmento de cromosoma insertado. Si este gameto se une a otro gameto con un nuevo representante de dichos genes se produce un cigoto con una triplicación para el grupo de genes duplicado. Como solo hay una triplicación para parte del cromosoma, la condición se refiere como "trisomía parcial".

Casos de trisomía parcial han sido descritos entre otros por Patau y col. (55) Van Wyck y col. (56), Veale (57) y Zalesky (58).

Cromosoma en anillo. Adams (59) describió un caso de múltiples anomalías asociado a un cromosoma D en anillo. Otros casos de este tipo de anomalía se han descrito para el cromosoma X.

Trisomías y anomalías de otros autosomas también han sido descritas, pero las observaciones de los distintos estudios no han sido repetidamente observadas. (60,61,62,63,64,65,66). La escasez de las trisomías de los autosomas y la gravedad en intensidad de las lesiones que determina, sugieren que en muchas oportunidades tales estados no son compatibles con la vida y desarrollo del cigoto o del embrión. Una prueba indirecta de lo anterior la tenemos al comprobar la alta incidencia de aneuploidias en los productos de abortos espontáneos. (67,68).

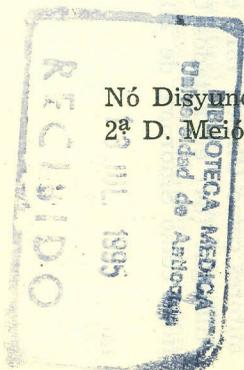
Anomalías de los cromosomas sexuales. En general las anomalías de los cromosomas sexuales son mucho más frecuentes que las de los autosomas, probablemente porque con ellos tales alteraciones son menos graves, en la mayoría de los casos, que las alteraciones de los autosomas en cuanto a la viabilidad celular se refiere. En el cuadro N° 2 se señalan los distintos complejos sexuales resultantes de las posibles combinaciones de gametos tanto normales como anormales, producidas por un defecto de disyunción meiótica. De estos complejos solo las combinaciones OO, OY y OYY, se han considerado no viables en la especie humana. Entre las combinaciones anormales se han descrito cariotipos con tres, cuatro y cinco cromosomas X y con las combinaciones XXY, XXXY, XXXXY, XYY y XXYY. De igual manera se conocen muchos casos de mosaicismos con el complejo sexual.

CROMOSOMAS SEXUALES

POSIBLES COMBINACIONES

		Meiosis Normal	Nó Disyunción 1ª D. Meiótica		Nó Disyunción 2ª D. Meiótica	
		X	XX	O	XXX	XXXX
Meiosis Normal	X	XX	XXX	XO	XXXX	XXXXX
	Y	XY	XXY	YO	XXXY	XXXXY
Nó Disyunción 1ª D. Meiótica	XY	XXY	XXXY	XY	XXXXY	XXXXXY
	O	XO	XX	OO	XXX	XXXX
	XX	XXX	XXXX	XX	XXXXX	XXXXXX
	YY	XYY	XXYY	YY	XXXY	XXXXYY
Nó Disyunción 2ª D. Meiótica	XYY	XXYY	XXXYY	XYY	XXXXYY	XXXXXY
	XXY	XXXY	XXXXY	XXY	XXXXXY	XXXXXXY
	XXYY	XXXYY	XXXXYY	XXYY	XXXXXY	XXXXXXYY

Cuadro Nº 2



Para la clara comprensión de los cambios fenotípicos en relación con el complejo sexual es necesario establecer la definición del determinismo de los cromosomas sexuales. Se ha reconocido que para la diferenciación masculina de la gonada es indispensable la presencia del cromosoma Y y para el desarrollo del ovario la concurrencia de dos cromosomas X. Una vez diferenciada la gonada embrionaria, su increción regula el desarrollo de las vías genitales. Este determinismo ha sido clarificado con los experimentos de castración embrionaria de Jost (69,70), de los cuales se deduce una doble acción del testículo, que por una parte estimula el desarrollo de las vías wolfianas y por otra induce la regresión de los conductos de Müller. La acción del ovario en el embrión parece ser de importancia solo en la regresión de los conductos de Wolff, ya que la castración embrionaria de individuos femeninos no interfiere con el desarrollo de los órganos genitales según líneas femeninas. Que la diferenciación de los órganos genitales femeninos no requiere del ovario ni del genoma XX para su diferenciación, se deduce tanto de los experimentos de castración temprana de fetos masculinos, en los cuales la diferenciación genital se hace según líneas femeninas, como de la presencia de órganos mullerianos en individuos con un complemento sexual XO. (71,72,73)

En la especie humana tales individuos (XO) conservan gonadas indiferenciadas, formadas solo por estroma derivado del blastema embrionario pero sin las estructuras características del ovario o testículo, (74). Concordantemente con los experimentos de Jost, los órganos genitales de estos pacientes se desarrollan según líneas femeninas.

El estado XO, clínicamente conocido como disgenesia gonadal, se presenta con modificaciones menores, aún con lesiones muy pequeñas del cromosoma X: deleción de la rama mayor, (75) deleción de la rama menor (75,76), deleción de la rama menor y formación de isocromosoma de la rama mayor (77,78) deleción y formación de cromosoma X en anillo (79,80), o solo con mutaciones de punto en su cadena de A.D.N., lo que explicaría su presencia en casos de digenesia gonadal pura.

La disgenesia gonadal se acompaña de varios signos más o menos característicos, publicados inicialmente por Morgagni en su monumental colección de descripciones de autopsias y posteriormente por otros autores como Ulrrich (81) en Alemania y Turner (82), Varney (83) y Allbright (84) en Estados Unidos. En la actualidad se refiere a la entidad como Síndrome de Turner.

Otra situación ambigua en el genoma sexual es la coexistencia de dos cromosomas X con un Y (XXY) (85,86). En ésta, como en las combinaciones XXXY, (87) XXXXY (88, 89) XYY (90) y XXYY (91, 92) se manifiesta el influjo masculinizante del Y sobre la gonada, que se diferencia en testículo.

En las combinaciones XXY, XXXY, XXXXY y XXYY el testículo es anormal, sin espermatogénesis y sus tubos degeneran y se hialinizan en la adolescencia. En la época embrionaria el testículo sin embargo es suficiente para producir la masculinización, a veces incompleta, de los órganos genitales y los pacientes tienen un fenotipo masculino. A los cambios genitales se agrega el cortejo signológico de déficit intelectual, ginecomastia, desarrollo de proporciones ginecoides y aumento de las gonodotrofinas para configurar el llamado Síndrome de Klinefelter.

Los mosaicos XO/XY (93, 94) y XO/XYY (95) han demostrado una amplia variedad fenotípica, de esperarse según el tipo de complejo cromosómico presente en los distintos tejidos y en especial en el tejido gonadal. En algunos de los casos se describen gonadas disgenésicas similares a las descritas por Wilkins (73) en casos de síndrome de Turener XO; en otros casos hay desarrollo testicular, aunque en los casos descritos éste ha tenido un desarrollo incompleto (96, 97, 98); en otros casos se han presentado mezclas de ambas estructuras testículo y gonada disgenésica que se ha interpretado, talvez inadecuadamente, como ovotesis (93). En otros por fin hay un diferente desarrollo gonadal en cada lado, testículo en un lado y gonada indiferenciada en otro (99).

Los pacientes tienen en unos casos un hábito femenino, (100, 96) de corta estatura, falta de desarrollo mamario y genitales externos infantiles, similar al aspecto del síndrome de Turner, si bien en algunos se describe algún grado de masculinización (101,96). Judge (102) por el contrario describe una paciente con gonadas disgenésicas, alta y de proporciones eunucoides.

Otro grupo de pacientes presenta un fenotipo masculino (103) aunque en ellos hay casi invariablemente malformaciones genitales del tipo del hipospadias, falta de desarrollo peneal, ectopia testicular, etc., por lo cual son frecuentemente clasificados entre el pseudohermafroditismo.

La presencia de tres X (XXX), observada inicialmente por Jacobs y col. (104), ha sido repetidamente demostrada y se designa como "superhembra" siguiendo la terminología de Bridges. Clínicamente estos casos se caracterizan en especial por retardo intelectual. Alguno de los casos descritos ha desarrollado amenorrea pero otros han sido fértiles, con hijos normales.

Varios casos de tetra X (XXXX) han sido descritos (50, 105, 106) y en ellos se anota como principal alteración la falta de desarrollo intelectual.

Sandberg y col. (90) y Hauschka (107) en 1962 describieron los primeros casos de un complemento XYY normales desde el punto de vista clínico. Recientemente estudios sistemáticos de prisioneros (108, 109, 110) han demostrado una mayor incidencia del complejo XYY entre estos habitantes con rasgos agresivo compulsivos, que en la población general.

Hemafroditismo verdadero. La coexistencia de tejido gonadal tanto masculino como femenino en el mismo individuo se ha asociado en unos casos a cariotipos XX (111, 112, 113, 114, 115); en otros a un cariotipo XY (116, 117) y en otros en fin a mosaicismos XX/XY (118, 119, 120). Es muy probable que muchos de los casos XX o XY sean en realidad mosaicos difíciles de demostrar. Tres posibilidades se han dado para la explicación de tales complejos: habría en primer lugar, una fecundación del óvulo por dos espermatozoides, X y Y respectivamente; en segundo lugar se presume la fusión temprana de dos óvulos fecundados por espermatozoides X y Y en tercer lugar se postula en la posibilidad de la fecundación del segundo cuerpo polar por un espermatozoide portador de un cromosoma sexual diferente al fecundador del óvulo y su subsiguiente integración al cigote.

Otros mosaicismos. Otros tipos de mosaicismos de los cromosomas sexuales se pueden presentar; se han descrito entre otros las combinaciones XX/XXYY (121), XX/XXX/XXYY (122) y XX / XY / XXY (123) todas ellas con anomalías genitales y gonadales.

RESUMEN

Se presentan los principales mecanismos de la determinación del cariotipo humano, normal y anormal.

Se hace una mención sobre los principales medios de estudio de los cromosomas humanos.

Se revisan las principales alteraciones cromosómicas de importancia médica y se adicionan de un breve índice bibliográfico.

SYNOPSIS

The main mechanisms for the determination of the normal and abnormal human karyotype are presented .

A mention is made on the techniques for the study of human chromosomes.

A brief revision is made of the chromosome studies in relation to medicine.

REFERENCIAS

- 1) TJIO J.H., LEVAN A. The chromosome number of man. *Hereditas. Lond.* 42: 1. 1956.
- 2) FORD C.E., HAMERTON J.L. The chromosome of man. *Nature (Lond.)*, 178: 1020. 1956.
- 3) FRACCARO M., KAIJSER K., LINDSTEN J. Somatic chromosome complement in continuously cultured cells of two individuals with gonadal dysgenesis. *Ann. Hum. 1960. Genet.*, 24: 45.
- 4) FORD C. E., JACOBS P.A., LAJTHA L.G. Human somatic chromosomes. *Nature (Lond.)*, 181: 1565. 1958.
- 5) MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELIMAN U.J., BATTIPS D.M., HUNGER-FROD D.A. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.*, 20: 613. 1960.
- 6) EDWARDS J.H. Chromosome analysis from capillary blood. *Cytogenetics*, 1:90. 1962.
- 7) CHU E.H.Y. The chromosome complement of human somatic cells. *Am. J. Hum. Genet.*, 12: 97. 1960.
- 8) CHU E.H.Y., GILES N.H. Human chromosome complement in normal somatic cells in culture *Am. J. Hum. Genet.*, 11: 63. 1959.
- 9) PUK T.T., CIECIURA S.J. ROBINSON A. Genetics of somatic mammalian cells. III. Long term cultivation of euploid cells from human and animal subjects. *J. Exp. Med.*, 108: 259. 1958.
- 10) MAKINO S., NISHIMURA J. Water pretreatment squash technique. *Stain Technol.*, 27: 1, 1952.
- 11) NOWELL P.C. Phyto hemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of human leucocytes. *Cancer Res.*, 20: 462. 1960.
- 12) HUMAN CHROMOSOME STUDY GROUP. *Lancet*, 1: 1063. 1961.
- 13) LONDON CONFERENCE ON THE NORMAL HUMAN KARYOTYPE *Ann. of human Genet.*, 27: 295. 1964.
- 14) LIMA DE FARIA A. Differential uptake of tritiated thymidine into hetero and euchromatin in *Melanoplus* and *Secales*. *J., Biophys. Biochem. Cytol.*, 6: 457. 1959.
- 15) GILBERT C.W., MULDAIS., LAJTHA L.G., ROWLEY J. Time sequence of chromosome duplication. *Nature*, 195: 869. 1962.
- 16) BRIDGES C.B. Nondisjunction as proof of the chromosome theory of heredity I. *Genetics*, 1: 1. 1916.
- 17) BRIDGES C.B. Nondisjunction as proof of the chromosome theory of heredity II. *Genetics*, 1:107. 1916.
- 18) BIESELE J.J. Studies on mitosis in purine -treated tissue culture- En "Frontiers in Cytology". Editor Stanley Palay. Yale University Press. 1958.
- 19) URETZ R.D., BLOOM W., ZIERKLE R.E. Irradiation of parts of individual cells. II Effects of an ultra violet microbeam focussed on parts of chromosomes. *Science*, 120: 197. 1954.
- 20) LEJEUNE J., GANTIER M., TRPIN R. Etude des chromosome de neuf enfants mongoliens. *C.R. Acad. Sci.*, 248: 1721. 1959.

- 21) PENROSE L.S., ELLIS J.R., DELHANTY J.D.A. Chromosomal translocation in mongolism and in normal relatives. *Lancet*, 2: 408. 1960.
- 22) POLANI P.E., BRIGGS J.H., FORD C.E., CLARKE C.M., BERG J.M. A mongol girl with 46 chromosomes. *Lancet*, 1: 721. 1960.
- 23) CARTER C.O., HAMERTON J.L., POLANI I.E., GUNALP A., WELLER S.D. Chromosome translocation as a cause of familial mongolism. *Lancet*, 2: 678. 1960.
- 24) FRACCARO M., KAIJSER K., LINSTEN J. Chromosomal abnormalities in father and mongol child. *Lancet*, 1: 724. 1960.
- 25) COWIE V., ABERD D.P.M. A mongol child without trisomy. *Lancet*, 2: 58. 1965.
- 26) PATAU K., THERMAN E., INHORN S. L., WAGNER H.P. Multiple congenital anomalies caused by an extra autosome. *Lancet*, 1: 790. 1960.
- 27) ELLIS J.A., MARWOOD J.C. Autosomal trisomy syndrome. *Lancet*, 2: 10004. 1961
- 28) LUBS H.A., Jr., KOENIG E.U., BRANDT I.K., Trisomy 13-15: A clinical syndrome. *Lancet*, 2: 10001. 1961.
- 29) THERMAN E., PATAU K., SMITH D. W., DEMARS R. The D trisomy syndrome and XO gonadal dysgenesis in two sisters. *Am. J. Human. Genet.*, 13: 193. 1961.
- 30) EDWARDS J.H., HARNDER D.G., CAMERON A.H., CROSSE V.M., WOLFF O.H. New trisomic syndrome. *Lancet*, 1: 787. 1960.
- 31) PATAU K., THERMAN E., SMITH D.W., de MARS R. Trisomy for chromosome No. 18 in man. *Chromosome*, 12: 280. 1961.
- 32) BUTTLER L.J., SNODGRASS G.I.A., FANCE N.E., SINCLAIR L., RUSSELL A. E(16-18)Trisomy syndrome: Analysis of 13 cases. *Arch. Dis. Child.*, 40: 600. 1965.
- 33) MULDL S. Trisomy and group V. *Lancet*, 2: 879. 1961.
- 34) MOORHEAD P.S., MELLMAN W.J., WENAR C. A familial chromosome translocation associated with speech and mental retardation. *Amer. J. Hum. Genet.*, 13: 32. 1961.
- 35) DILL F.J., MILLER J.R. D Trisomy with a translocation. *Hum. Chromx. Newsletter*, 9:10. 1964.
- 36) OIKAWA K., GROMULTS J.M., Jr., HIRSCHORN K., NOVINS, J. 13-15 Trisomy with translocation. *Hum Chrom. Newsletter*, 7: 11. 1962.
- 37) JACOBSON P., DUPONT A., MIKKELSEN M. Translocation in the 13-15 group as a cause of partial trisomy and spontaneous abortion in the same family. *Lancet*, 2: 584. 1963.
- 38) MERCER R.D., DARAKJIAN G.T. (1963). Presumed translocation of chromosome number 2 and one of the D. Group. *Cleveland Clin. Quart.*, 30: 225. 1963
- 39) HECHT F., BRYANT J., ARAKAKI D., KAPLAN E., GENTILE G. Trisomy 18 syndrome due to de-novo translocation. *Lancet*, 1: 114. 1961.
- 40) ROHDE F.A., LEE A., SAPIN S. An new trisomy-translocation chromosome. (Long arm E.E.) *Lancet*, 2: 1309. 1963.
- 41) BRODIE H.R., DALLAIRE L. The E. Syndrome (trisomy 17-18) resulting from maternal chromosomal translocation. *Canad. M.A.J.*, 87: 559. 1962
- 42) LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R., VIALATTE J., BOESWILLWALD M.M., SERINGE O., TURPIN R. Trois cas de délétion partielle du bras courts d'un chromosome 5. *C.R. Acad. Sci.*, 257: 3098. 1963.
- 43) LEJEUNE J., LAFOURCADE J., GROUCHY J., de., BERGER R., GAUTIER M., SALMON CH., TURPIN R., Deletion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. *Sem. Hop (Paris)*, 49: 1069. 1964.
- 44) BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., JACOBS P.A., MILNE J.S. Chromosome studies in human leukaemia. *Lancet*, 2: 425. 1959.
- 45) NOWELL P.C., HUNGERFOD D.A. Chromosome studies on normal and leukemic human leucocytes. *J. Nat. Cancer Inst.*, 25: 85. 1960.
- 46) DE GROUCHY J., LAMY M., THIEFFRYS, ARTHIUS M., SALMON CH. Dismorphie complexe avec oligophrenie: deleion des bras courts d'un chromosome 17-18. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 256: 1028. 1963.
- 47) BUHLER E.M., BUHLER U.K., STALDER G. Partial monosomy 18 and anomaly of thyroxine synthesis. *Lancet*, 1: 170. 1964.
- 48) SUMMITT R.L. Deletion of the short arm of chromosome 18. *Cytogenetics*, 3: 201. 1964.

- 49) UCHIDA I.A., MC RAE K.N., WANG H.C., RAY M. Familial short arm deficiency of chromosome 18 concomitant with arrhinencephaly and alopecia congenita. *Amer J. Hum. Genet.*, 17: 410. 1965.
- 50) OCKEY C.H., FELDMAN G.O., MACULAY M.E., DELANEY M.J. A large deletion of the long arm chromosome No. 4 in a child with limb abnormalities. *Arch. Dis. Child.*, 42: 428. 1967.
- 51) YUNIS JORGE J. Human chromosome methodology. Academic Press New York London. 1965.
- 52) MILLER J.Q., ROSTAFINSKY M.J., HYDE M.S. A defective extra chromosome associated with clinical 17-18 trisomy. *Pediatrics*, 26: 135. 1965.
- 53) RICCI N., PUNTURIERI E., BOSI., CASTOLDI G.I. Chromosomes of Sternberg-Reed cells. *Lancet*, 2: 564. 1962.
- 54) ARMENDARES S. Citogenética Humana, Normal y Patológica. Editorial interamericana S.A. 1968.
- 55) PARU K., THERMAN S., SMITH D.W., INHORN S.L., PICKEN B.F. Partial trisomy syndromes: I. Sturge Weber's Disease. *Am. J. Human. Genet.*, 13:287. 1961.
- 56) VAN WYCK J.A.M., TIJDINK G.A.J., STOLTE L.A. A case of partial trisomy. *Lancet*, 2: 1454. 1961.
- 57) VEALE A.MO., SAND V.E., ROBERTSON P.A.M. Partial autosomal trisomy. *Proc. Univ. of Otago Med. School*, 46: 17. 1968.
- 58) ZALESKY W.A. Autosomal trisomies and partial trisomy syndrome. *Canad. M.A.J.*, 88: 389. 1963.
- 59) ADAMS, M.S. Palm prints and a Ring D. Chromosome. *Lancet*, 1: 494. 1965.
- 60) BECKAK W., BECKAK M.C., ANDRADE J.D., MANISSADJIAN. Extra acrocentric chromosome in a case of giant cavernous hemangioma with secondary thrombocytopenia. *Lancet*, 2: 468. 1963.
- 61) BENIRSCHKE E., BROWNHILL L., EBAUGH F.G. Chromosomal abnormalities in Waldeströms macroglobulinaemia. *Lancet*, 1: 594. 1962.
- 62) BOTTURA C., FERRARI I., VIEGA A.A. Chromosomal abnormalities in Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet*, 1: 1170. 1961.
- 63) GERMAN J.L., BIRO C.E., BEARN A.G. Chromosomal abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia. *Lancet*, 2: 48. 1960.
- 64) HAYWARD M.D., BOWER B.S. Chromosomal trisomy associated with the Sturge -Weber Syndrome. *Lancet*, 2: 844. 1960.
- 65) PATAU K. Chromosomal abnormalities in Waldeström's macroglobulinaemia. *Lancet*, 2: 600. 1961.
- 66) VISILIE H., WEHN M., BROGGER A., MOHR J. Chromosome abnormalities in a mother and two mentally retarded children. *Lancet*, 2: 76. 1962.
- 67) BERTIL H. KALLON B. Chromosome studies in abortuses and stillborn ifnants. *Lancet*, 1: 110. 1964.
- 69) JOST A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon of lapin. Role des gonades fortes dans la differenciation sexuelle somatique. *Arch. D'Ant. Microse.*, 36: 271. 1946.
- 70) JOST A. Recherches sur le controle hormonal de l'orgenogénése sexuelle du lapin et remerques sur ceraines malformations de l'appareil genital humanin. *Gynecol. et Obstét.*, 49: 14. 1950.
- 71) FORD C.E., JONES K.W., POLANI P.E., DE ALMEIDA J.C., BRIGGS J.H. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. *Lancet*, 1: 701. 1959.
- 72) JACOBS P.A., KEAY A.J. Somatic chromosomes in a child with Bonnevie -Ullrich Syndrome. *Lancet*, 2: 732. 1959.
- 73) WILKINS L. GRUMBACH M.M. VAN WYK J.I. Chromosomal Sex in Ovarium Agenesis. *J. Clin. Endocrin.*, 14: 1270. 1954.
- 74) WILKINS L. AND FLEISCHMAN W. Ovarian Agenesis, pathology, associated clinical symptoms and bearing on theories of sex differentiation. *J. Clin. Endocrinol.*, 4: 357. 1944.
- 75) JACOBS P.A., HARNDEN D.G., BUCKTON K.A., COURT BROWN W.M., KING M., MCBRIDE J.A., MACGREGOR T.N., AND MACLEAN N. Cytogenetic studies in primary amenorrhoea. *Lancet*, 1: 1183. 1961.

- 76) CONEN D.E., ERKMAN B. Two "new" sex chromosome mosaics XO/XX (deletion of short arm of X) and a father XO/XY mosaic. *Lancet*, 2: 1276. 1967.
- 77) BLANK C.E., GORDON R.R., BISHOP A. Typical Turner Syndrome. *Lancet*, 1: 947. 1961.
- 78) FRACCARO M., IKKOS D., LINDSTEN J., LEFT R., KAIJSER K. A new type of chromosomal abnormality in gonadal dysgenesis. *Lancet*, 2: 1144. 1960.
- 79) LINDSTEN J., TILLINGES K.G., Self perpetuating ring chromosome in a patient with gonadal dysgenesis. *Lancet*, 1: 593. 1962.
- 80) LUERS TH., STRUCK E., NEVINNG - STICKEL J. Self perpetuating ring chromosome in gonadal dysgenesis. *Lancet*, 2: 887. 1963.
- 81) ULRICH O. Über typische Kombinationen bilder mytipler Abertungen. *Ztschr. F. Kinderheilkd.*, 49: 271. 1930.
- 82) TURNER H.H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23: 566. 1938.
- 83) VARNEY A.F., KENYON A.R., KOCH F.C., An association of short stature retarded sexual development and high gonadotrophin titers in women. *J. Clin. Endocrin.*, 2: 137. 1942.
- 84) ALBRIGHT F., SMITH P.H. FRASER R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased statura. Report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Am. J. Med. Sci.*, 204: 625. 1942.
- 85) JACOBS P.A., AND STRONG J.A. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*, Lond., 183: 302. 1959.
- 86) FORD C.E., (1961), POLANI, P.E., BRIGGS, J.H., AND BISHOP, P.M.F. A presumptive human XXX/XX mosaic. *Nature* Lond., 183: 1030. 1959.
- 87) FERGUSON SMITH, M.A., JOHNSTON A.W., HANDMAKER S.D. Primary amentia and microorchidism. Associated with XXXY sex chromosome constitution. *Lancet*, 1: 184. 1960.
- 88) MILLER O.J., BEG W.R., SCHMISKEL R.D., TRETTER W. A family with an XXXXY male, a leukemic male and two 21 trisomic mongoloid females. *Lancet*, 2: 78. 1961.
- 89) FRASSER J.H. BOYD E., LENNOX B., DENNISON W. M., A case of XXXXY Klinefelter's Syndrome. *Lancet*, 2: 1064. 1961.
- 90) SANDBERG A.A., KOEPF G.G., CROSSWHITE L.H., HAUSCHKA T.S. An XYY human male. *Lancet*, 2: 488. 1961.
- 91) MULDAL S., OCKEY E.H., The "double male": A new chromosome constitution in Klinefelter's. *Lancet*, 2: 492-493. 1960.
- 92) CARR D.H., BARR M.L., PLUNKETT, E.R. XXYY sex determining mechanism in a metally defective male with Klinefelter's syndrome. *Canad. M.A.J.*, 84: 873. 1961.
- 93) HIRSCHHORN K., DECKER W.H., COOPER H.L., True hermaphroditism with XY/XO mosaicism. *Lancet*, 2: 318. 1960.
- 94) BLANK C.E., BISHOP A., CALEY J.P. Example of XX/XO mosaicism. *Lancet*, 2: 1450. 1960.
- 95) COOPER H.L., KUPERMAN H.S., RENDON O.R., HIRSCHHORN K. *New Engl. J.M.D.*, 266: 699. 1962
- 96) TURNER H.H., GREEMBLAT R.B., DOMINGUEZ H. Syndrome of gonadal dysgenesis and abdominal testis an XO/XY chromosome mosaicism. *J. Clin. Endocrinol.*, 23: 709. 1967.
- 97) ROBINSON A., PRIEST R.E., BIGLER D.C. Male pseudohermaphroditism with XY/XO mosaicism and bilateral gonadoblastomas. *Lancet*, 1: 111. 1964.
- 98) BERGADA C., CLEVELAND W.W., JONES H.W., WILKINS L. Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis in relation to theories of sex differentiation. *Aca. Endocrinol.*, 40: 493. 1962.
- 99) LAMBERT A., NETTER A. Pseudohermaphroditisme Male "Turnerien". *La semaine des Hopitaux*, 38: 1999. 1962.
- 100) MILLER O.J. Sex determination: The sex chromosomes and sex chromatin pattern. *Fert. & Ster.*, 13: 93. 1962.
- 102) JUDGE D.L.C., THOMPSON J.S., WILSON D.R., THOMPSON M.W. XY/XO Mosaicism. *Lancet*, 2: 407. 1962.

- 103) FERRIER P., GARTLER S.M., WASMAN S.H., SHEPAROT T.H. Abnormal sexual development association with sex chromosome mosaicism. *Pediatrics*, 29: 703. 1962.
- 104) JACOBS P.A., BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., MAC GREGOR T.M., MACLEAN N., AND HARNDEN D.G. Evidence for the existence of the human "super female". *Lancet*, 2:423. 1959.
- 105) CARR, D.H., BARR, M.L., AND PLUNKETT, E.R. An XXXX sex chromosome complex in two mentally defective females. *Canad. Med. Ass. J.*, 84: 131. 1961.
- 106) GRUMBACH M.M., MORISHIMA A., TAYLOR J.H., Human sex chromosome abnormalities in relation to DNA replications and heterochromatización. *Proc. Nat. Acad. Sci., (US)*, 49: 581. 1963.
- 107) HAUSCHKA T.S., HASSON J.E., GOLDSTEIN M.N., KOEPF G.F., SANDVERG A.A. An XYY man with progeny indication familial tendency to non-disjunction. *Am. Human. Genet.*, 14: 22. 1962.
- 108) JACOBS P.A., BRUNTON M.M., MELVILLE M.M., BRITAIN R.P., MACLE-MONT W.F. Aggressive Behaviour, Mental subnormality and the XYY male. *Nature, (Lond.)*, 208: 1351. 1965.
- 109) PRICE W.H., WHATEMORE P.B. Criminal Behaviour and the XYY male. *Nature, (Lond.)*, 213: 815. 1967.
- 110) PRICE W.H., WHATEMORE P.B. Behaviour Disorders and Pattern of some among XYY Males identified at a Maximum security Hospital. *Brit. Med. J.*, 1: 533. 1967.
- 111) DE ASSIS L., EPPS D.R., BOTTURA C Chromosomal constitution and nuclear sex of a true hermaphrodite. *Lancet*, 2:129. 1960.
- 112) HUNFERFORD D.A., DONNELLY A.J., NOWELL P.C., BECK, S. The chromosome constitution of human phenotypic intersex. *Am. J. Hum. Genet.*, 11: 215. 1959.
- 113) FERGUSON - SMITH M.A., JOHNSTON A.W., WRINBERG A.N. The chromosomal complement in true hermaphroditism. *Lancet*, 2: 126. 1960.
- 114) BREGMAN R.U., BREGMAN E.T., CUSHNER G.B., WOODS F. Chromosome analysis, nuclear sex, clinical and endocrine studies of a true hermaphrodite. *J. Urol.*, 89: 475. 1963.
- 115) ROOT A.W., EBERTIN W., BRIEBART S., MOORHEAD P.S., MELLMAN W.J. Chromosome analysis of multiple tissues from a true hermaphrodite. *J. Clin. Endocrinol.*, 24: 462. 1964.
- 116) SANDBERG A.A., KOEPF G.F., CROSSWHITE C.H., HASCHKA T. The chromosome constitution of human marrow in various developmental and blood disorders. *Amer J. Human. Genet.*, 12: 231. 1960.
- 117) HUNG W., JACOBSON C.B., WIGGER H.J., RANDOLPH J.G. Chromosome studies in a chromatic negative, XY True hermaphrodite *J. Urology*, 96:565. 1966.
- 118) GARTLER S.M., WARMAN S.H., GILBLET E. An XX/XY Human hermaphrodite resulting from double fertilization. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 48: 332. 1962.
- 119) BAIN A.D., SCO H.J.S. Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicsms. The evidence for the occurrence of fertilization by two spermatozoa in man. *Lancet*, 1: 1035. 1965.
- 120) JOSSO N., DE GROUCHY J., AUVERT J., NEZELOF C., JAYLE M.F., MARLLEC J., FREZAL J., CASAUBON A., LANY M. True hermaphroditism with XX/XY mosaicism; probably due to double fertilization of the ovum. *J. Clin. Endocrinol.*, 25: 114. 1965.
- 121) TURPIN R., LEJEUNE J., BETON A. Hermaphroditism XX/XXYY. *C.R. Acad. Cci.*, 255: 3088. 1962.
- 122) FRACCARO M., TAYLOR A.I., BODIAN M., NEWS C.H. A human intersex "true hermaphrodite" with XX/XXXY/XXYYY, sex chromosomes. *Cytogenetics*, 1: 104. 1962.
- 123) RIBAS - MUNDO M., PRATS J. Hermaphrodite with mosaic XX/XY/XXY. *Lancet*, 1: 494. 1965.

EL MEDICO GENERAL Y EL PEDIATRA FRENTE AL PACIENTE ESTRABICO

GUILLERMO VELEZ RESTREPO *

El médico general o el pediatra, son quienes primero ven el paciente de estrabismo y son ellos quienes dando una orientación adecuada y precoz pueden ayudar a la curación del paciente estrábico.

Es importante que el médico general y el pediatra tengan un concepto actualizado en el diagnóstico y tratamiento del paciente estrábico.

Es el objeto de este comentario, presentar una actualización, hacia el médico general y el pediatra de los avances en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de mortalidad ocular.

MATERIAL.

Incluyen una revisión de los métodos actuales y revisión de las historias de pacientes de la sección de estrabismo del Hospital Universitario San Vicente de Paul.

DIAGNOSTICO.

Lo primero que debe hacer el médico general o el pediatra es establecer si se trata de un estrabismo o un pseudoestrabismo. El reflejo lumi-

sección de Estrabismo. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín-Colombia.

noso corneano y la oclusión alternante harán el diagnóstico. Muy frecuentemente son diagnosticados estrabismos, en la presencia de un epicanthus, tratándose de un pseudoestrabismo. El reflejo luminoso corneano ayudará al diagnóstico. En caso de un pseudoestrabismo estará centrado en ambas córneas y en el caso de un estrabismo verdadero uno de los reflejos estará centrado en la córnea y desviado en la otra. Una oclusión alternante mostrándole al niño un juguete que le llama la atención ayudará al diagnóstico.

El médico general o el pediatra a un niño estrábico le deben hacer siempre un fondo de ojo. Un número grande de estrabismos, son secundarios a lesiones de fondo de ojo. Debe conocerse que en muchos tumores oculares el primer signo es un estrabismo.

A todo niño estrábico aún de semanas se le debe practicar un estudio de refracción y medidas de la desviación. Es un error esperar a que el niño esté mayor para hacerle el estudio, ya que la demora en el diagnóstico y en empezar la terapéutica adecuada, lleva a anomalías sensoriales tales como la correspondencia retinal anómala y la ambliopía con fijación excéntrica de difíciles tratamientos.

Aún niños pequeños se pueden medir con prismas y reflejos. Una ambliopía se puede estudiar aún en pacientes de menos de dos años de edad. Un niño en el cual existe una ambliopía, al hacerle oclusión del ojo director llorará de continuo los primeros días. Un niño en el cual no hay ambliopía, después de un momento de la reacción normal, tratará de quitarse la oclusión pero rápidamente vuelve a su juego normal y no llorará de continuo.

Aunque el médico general o el pediatra no dispongan del instrumental especializado que se necesita para hacer un estudio completo de estrabismo, como consultor de la familia deben conocer los exámenes que se practican por el oftalmólogo y la ortoptista.

Antes de hacerse una terapia en un paciente estrábico, de acuerdo con la edad debe de practicarse un estudio muscular y sensorial completo. La desviación se medirá con reflejos, prismas y amblioscopios. Se hará una medida exacta de la motilidad ocular para descartar parálisis oculares o hiperfunciones. En caso de parálisis congénitas o traumáticas se hará una ducción pasiva. Con una pinza se moverá el globo ocular en las distintas posiciones cardinales. Con este método se descarta un factor mecánico, común en las parálisis traumáticas y congénitas. En niños mayores y adultos la electromiografía es una gran ayuda en el diagnóstico y pronóstico de las parálisis, método sobre el cual ya hicimos una publicación en Antioquia Médica (1).

En el estudio sensorial del estrabismo se han presentado grandes avances. Mediante el visuscopio, oftalmoscopio modificado, en el cual existe una estrellita en el centro del lente, se puede diagnosticar en caso de una ambliopatía si el paciente es capaz de fijar con la fovea o con una zona extrafoveolar.

En el diagnóstico de las anomalías binoculares, nuevos instrumentos han dado mayor precisión a los diagnósticos. Un paciente que tiene un estrabismo manifiesto, aunque su visión sea buena en los dos ojos, su fusión se altera, puede suprimir una de las imágenes alternadamente o monocularmente, o no se corresponden las dos foveas entre sí, sino que una fovea se corresponde con un punto distinto del otro ojo. Instrumentos como el sinoftóforo de Cuppers (2), lentes estriados de Bagolini (3) han facilitado el diagnóstico preciso de estas anomalías sensoriales.

TRATAMIENTO.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como se hace el diagnóstico, aún en niños de meses se les debe iniciar un tratamiento. Es un error, como se dijo antes, esperar a que el niño esté mayor para empezar a tratarlo. Es mejor prevenir ambliopías o correspondencias retinales anómalas, que tratarlas posteriormente.

Si se hace el diagnóstico de una ambliopía deberá tratarse de inmediato. En pacientes menores de 4 años el pronóstico es mejor. Si fijan con la fovea o extrafoveolarmente el tratamiento de elección es la oclusión del ojo dominante. En niños mayores cuando la fijación es extrafoveolar, si la oclusión del ojo director no modifica la fijación, se ocluirá el ojo ambliope y se recurrirá a un tratamiento pleóptico (4). Este método pleóptico usa un instrumental especial mediante el cual se buscan dos objetivos, deslumbrar el punto extrafoveolar, protegiendo la fovea y estimular la fovea. Muchos casos que antes no tenían ninguna teoría con la simple oclusión del ojo director, han mejorado con este método. El médico general o el pediatra deben saber que durante el tratamiento pleóptico el niño está ocluido del ojo ambliope y solamente durante los tratamientos en el consultorio, se quita la oclusión del ojo ambliope y se le ocluye el ojo director.

La ortóptica tiene por objeto el entrenamiento binocular. Grandes progresos en la ortóptica, con nuevos instrumentos y nuevas técnicas han mejorado el entrenamiento binocular del paciente estrábico. Es importante saber, que los ejercicios ortópticos no se hacen para evitar una cirugía, se hacen para enseñar a trabajar correctamente con los ojos, son

complemento de la cirugía. En los casos en los cuales es necesario hacer un tratamiento ortóptico preparatorio y postoperatorio, sino se hace, la cirugía puede fracasar.

Corrección del factor acomodativo con lentes debe hacerse en todo paciente estrábico. Desde muy temprana edad puede hacerse la corrección. Actualmente existen lentes irrompibles, con los cuales prácticamente no hay ningún riesgo para el niño. El médico general y el pediatra deben saber, que a veces la desviación se controla totalmente con lentes y que estos casos son lentes y no de cirugía. Con frecuencia hay pacientes con estrabismos acomodativos con una relación convergencia acomodativa-acomodación alta, que es necesario dar lentes bifocales y mióticos (5). Son casos en los cuales la desviación se controla totalmente para lejos y queda una desviación remanente para cerca. Una cirugía dará una hipercorrección para lejos. Los bifocales y mióticos son en estos casos la mejor solución, pero es importante que el médico general o el pediatra conozca estos tratamientos, ya que con frecuencia pregunta por qué bifocales en un niño, si estos lentes son para presbicia, o mióticos si estas drogas son para glaucoma.

La cirugía es necesario hacerla en un número grande de pacientes estrábitos. Grandes avances se han presentado en los últimos años. Las desviaciones verticales (6), se operan actualmente con más frecuencia y mayor precisión. La cirugía se puede hacer en muchos casos de tropias congénitas antes de dos años y aún en ciertos casos antes del año de edad (7). Incisiones más fisiológicas a nivel del limbo corneoescleral han solucionado el problema de la cicatriz, que existía con las técnicas anteriores, con la cual el problema estético queda prácticamente solucionado. (8).

RESUMEN.

Es importante que el médico general o el pediatra hagan un diagnóstico precoz del estrabismo, para poder empezar un tratamiento correcto y oportuno.

El médico general y el pediatra deben hacer a todo paciente estrábico un fondo de ojo bajo midriásis.

El tratamiento de los pacientes con estrabismos debe empezar precozmente, esta terapia precoz previene anomalías sensoriales definitivas, a veces de difícil tratamiento aún con los métodos modernos.

Avances en el diagnóstico y tratamiento de los estrabismos deben ser conocidos por los médicos generales y por los pediatras, ya que como

consultores de la familia del paciente estrábico, su consejo y ayuda colaborará eficazmente con el oftalmólogo y la ortoptista.

SYNOPSIS.

It is very important that the family doctor and the pediatrician make early diagnosis of the strabismus in order to start early and correct treatment. It is important to do an study of the fundus of the eye with midriasis to all cases of strabismus.

The treatment of the patients with strabismus must start early to prevent sensorial anomalies.

Advance in the diagnosis and treatment of the strabismus must be known by the family doctor and the pediatrician in order to help in the study and treatment ordered by the ophthalmologist and the orthoptist technician.

REFERENCIAS.

- 1) Vélez, R. G. Escobar, M.I. y Jiménez, I.R.: Electromiografía de los músculos extraoculares. *Antioquia Médica*. 16: 2, 1.966.
- 2) Cuppers, C.: Moderne Schielbehandlung. *Klin. Monst. Augen*. 129: 579, 1.956.
- 3) Bagolini, B. and Copebiane, M. N: Subjective Space in Comitant squint. *Am. J. Oph.* 59: 3. 430 - 442, 1.965.
- 4) Bangerter, A.: Ambliopic Behandlung (2 N ed): Basel. New York: Karger, 1.955.
- 5) Abraham, S. V.: Use of miotics in the treatment of convergence Strabismus and Anisometropia. *Am. J. Oph.* 32: 233 - 240, 1.949.
- 6) Fink, H. W.: Surgery of the vertical muscles of the eye. Charles. C. Thomas. 337 - 367, 1.962.
- 7) Ing, M. Costenbader, F.D. Parks, M.M. and Albert, D.C. Surgery for Congenital esotropia. *Am. J. Oph.* 61: 1.419, 1.966.
- 8) Von Noorden, K. G.: The limbal approach to surgery of the rectus muscles. *Arc. of Oph.* 60: 1. July, 1.968.

LAURENCE — MOON — BIEDL

Presentación de tres casos en una familia con estudio endocrinológico completo de uno de ellos. Revisión sobre la fisiopatología del síndrome

DR. ARTURO ORREGO M. +
DR. ROBERTO LOPEZ M. ++

INTRODUCCION

En 1866, Laurence y Moon (1), describieron retinitis pigmentaria, obesidad, retardo mental y corta estatura en 3 hijos y una hija de padres no consanguíneos. Los hijos presentaban hipogenitalismo, uno de ellos con criptorquidia, otro con un solo testículo fuera del escroto y el tercero con testículos pequeños en el escroto. Bardet, en 1922 (2), llamó la atención sobre la asociación de polidactilia, retinitis pigmentaria y obesidad hipotalámica. Biedl (3), en 1922 describió un par de hermanos con obesidad, retinitis pigmentaria, polidactilia, retardo mental e hipogenitalismo en quienes no había cambios hipofisarios o tumor. Desde Biedl, el síndrome completo se ha considerado como una péntada: obesidad del tipo

+ Profesor Auxiliar del Departamento de Medicina Interna.
++ Ex-Residente del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

del Frolich, retardo mental, polidactilia, retinitis pigmentaria e hipogonadismo (4); sin embargo, cada vez se describen con más frecuencia las formas incompletas y se ha considerado que ninguno de los hechos del síndrome es específico (5, 6). Algunos han mencionado (7) que la retinitis pigmentaria y el hipogonadismo constituyen el criterio mínimo para el diagnóstico de esta entidad. La clásica péntada estuvo presente en solo casi el 50% de los hombres y en menos del 33% de las mujeres en la serie de Bell de 273 casos (6).

A pesar de que se han descrito más de 300 casos (9), la fisiopatología del síndrome permanece sin esclarecer completamente (6, 8). Desde las primeras descripciones (2), se había creído que el hipogonadismo y la obesidad eran de origen hipotalámico (9, 10, 11) o hipofisiario (12, 13), sin embargo, las autopsias que se han realizado no han sido concluyentes (6, 7, 14, 15). Se sabe con seguridad que es una entidad transmitida genéticamente (8), pero aún se desconoce el mecanismo de transmisión. De todas las teorías invocadas (16, 17, 18), la más aceptada es que se transmite en forma autosómica recesiva (8), en ocasiones con poca penetración genética, lo que explicaría las formas incompletas. Recientemente se han descrito anomalías en el número de cromosomas en esta entidad (19). Un estudio sistemático de cromatina y cariotipo en todo caso estudiado podría ayudar a esclarecer este punto.

Como defectos asociados al Laurence-Moon-Biedl se han descrito: oxicefalia, braquicefalia, cifoescoliosis, genu valgum, enfermedades congénitas del corazón, coxa vara, ataxia, nistagmus y sordo-mudez (11). También se han descrito como síntomas oculares, distintos de la retinitis pigmentaria, hemeralopía, fotofobia, micro-oftalmía, estrabismo, colobomas del iris, etc. (20). En Colombia, se ha descrito este síndrome con alguna frecuencia (21, 22).

PRESENTACION DE CASOS

Caso N° 1. R. L. V., N° 267.874. Edad: 14 años. Peso: 51½ kgs. Estatura: 1.35. Procedente de Medellín.

Motivo de consulta: Retardo mental, obesidad y disminución de la agudeza visual, retardo en el desarrollo sexual.

Enfermedad actual: Desde que se conoce presenta disminución de la visión, especialmente vespertina. Desde hace unos años viene aumentando de peso exageradamente; presenta además hiperfagia y

cierto grado de poliuria. Se ha caracterizado por su comportamiento agresivo con sus hermanos, a uno de los cuales intentó matar en una oportunidad. Ha sido expulsado de varios colegios por su incapacidad para aprender. Siempre se le ha aconsejado institutos especiales psicopedagógicos. Ha sido difícil de manejar en su casa. No sabe leer ni escribir.

Examen físico: Paciente con obesidad generalizada, aunque más aparente en abdomen y caderas. P. A. 106/65. Pulso 80/minuto. Discreto hiperterolismo.. Cardiopulmonar: normal. Tiroides: normal. Abdomen: no se palpan visceromegalias. No hay malformaciones óseas. Fondo de ojo: retinitis pigmentarias marcada. No hay cataratas ni signos de glaucoma. Genitales: pene muy pequeño; testículos pequeños, blandos (2 cms. x 1 cm.). No tiene pelo axilar ni pu-

Antecedentes personales: Amigdalectomizado en 1963. Sarampión.

Antecedentes familiares: Sus padres son primos entre sí, completamente sanos. Este paciente tiene 4 hermanos y 3 hermanas vivos, él es el producto del sexto embarazo. La última hermana es nuestra segunda paciente, y el cuarto hermano corresponde al tercer caso informado.

Exámenes de laboratorio: Hb. 14.5, Hto. 45. Sedimentación: 5 mm. Leucograma: normal. Citoquímico de orina: normal. Glicemia en ayunas: 80 mgs%. Glicemia post-prandial 2 horas: 88 mgs%. Urea 15 mgs. Creatinina: 0.8 mgs%. Coprológico: áscaris ++, Abreugrafía: normal. Ionograma: normal. FSH en orina de 24 horas (23): menos de 5 unidades/rata. 17 OH: 4 mgs. (24). 17 ketosteroides: 3 mgs. (25). Yodoproteinemia: 5.8 mcgs. (26). Biopsia testicular: líneas de espermatogenesis de desarrollo incipiente; ligero engrosamiento de la basal, células intersticiales alargadas, fusiformes aún de aspecto mesenquimatoso. **Impresión:** testículo prepuberal. Cromatina sexual (27): normal. Cariotipo (28): normal. Rx de cráneo: silla turca pequeña. No se ven calcificaciones anormales ni otros signos de hipertensión endocraneana. La edad ósea corresponde a la edad cronológica. Test de Inteligencia: 55. La prueba de tolerancia a la Insulina se realizó en forma descrita por Greenwood, Landon y Stamp (29). Se encontró una respuesta de acuerdo con estos autores, del cortisol plasmático al estímulo con Insulina adecuada. Lo que indicaba que existía un tracto hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal normal.

Caso N° 2. L. M. V. V., N° 422.306. Edad: 6½ años. Procedente de Medellín. Es el producto del último embarazo. Hospitalizada en Infantil en mayo de 1967.

Motivo de consulta: Obesidad, poliuria, polidipsia, enuresis retardado mental y disminución de la visión.

Enfermedad actual: Desde hace mucho tiempo la madre ha notado poliuria, polidipsia, polifagia y aumento marcado de peso en los últimos años, además la madre anota que la niña es más retrasada mentalmente que las otras niñas de su edad y que es incapaz de distinguir lo que escribe.

Examen físico: Obesidad generalizada, cierto grado de hipertelorismo. P. A. 110/60. Pulso 80/minuto. Paladar ojival. Implantación baja de las orejas y muy grandes. Tiroides normal. No tiene adenopatías. Cardiopulmonar: normal. Abdomen: negativo. No hay deformaciones óseas. Genitales: normales para la edad.

Evolución en el hospital: Se hicieron los diagnósticos presuntivos de síndrome de Cushing, el cual se descartó por la determinación de 17 OH y la prueba de supresión con la dexametasona. También se pensó en pielonefritis crónica, pero el urocultivo y la urografía fueron negativos. Por el aspecto se pensó en pseudohipoparatiroidismo, pero se descartó rápidamente este diagnóstico. Es de anotar que el fondo del ojo nunca se le practicó a esta paciente durante su hospitalización. Sale del Hospital con el diagnóstico de hipertensión esencial.

Exámenes de laboratorio: Hto. 43%, Hb. 14 gr%. Glicemia: 92 mgs%. Urea: 20 mgs%. Creatinina: 1.1 mg%. Citoquímico de orina: normal, (en dos oportunidades). Coprológicos: Endamoeba histolítica, quistes ++++. Yodoproteinemia (26) 7.3 msg%. 17 OH (24): 9.6 mgs. en 24 horas. 17 ketosteroides: (25): 6.4 mgs. en 24 horas. Posterior a la prueba de dexametasona de 2 días (30), los 17 ketosteroides cayeron a 2.2 mgs. Ionograma: sodio 142 mEq. Potasio 4.3 mEq. Reserva alcalina: 22 mEq. Rayos X silla turca normal. Cráneo: normal. La edad ósea corresponde a la edad cronológica. Urocultivo: negativo. Urografía: discreta dilatación de pelvis, sin deformación de cálices

Evolución posterior: Esta paciente fue estudiada ambulatoriamente por uno de nosotros (R. L.), posteriormente a su salida del Hospital Infantil dentro del estudio que se practicó a los hermanos

del primer paciente detallado anteriormente. Se comprobó la obesidad, el retardo mental, nistagmus horizontal y la disminución de la agudeza visual y una discreta retinitis pigmentaria atípica, apreciable solo con la dilatación pupilar. No presentaba signos claros de hipogonadismo.

Caso N° 3. G. V. V. Estudiado ambulatoriamente. Edad: 19 años, soltero, mandadero de profesión.

Motivo de consulta: Disminución de la agudeza visual. Déficit mental. Obesidad. Retardo en el desarrollo psico-sexual. La madre anota serios trastornos de comportamiento en la casa y que es difícil de manejar. La disminución de la visión se presenta desde hace mucho tiempo y al parecer no ha sido progresiva. La visión a distancia es mejor que para distancias cortas; escasamente es capaz de firmar, pero no sabe leer, a pesar de que estuvo varios años en la escuela.

Antecedentes patológicos: Tos ferina. Sarampión. Gripas.

Antecedentes familiares: Como lo descrito en el primer caso.

Examen físico: Paciente bradipsíquico y moderadamente obeso. P. A. 120/65. Pulso 84/minuto. Afebril. Estatura: 1.60 mts. Cabeza: tendencia a la acrocefalia. Ojos: nistagmus horizontal, disminución de la agudeza visual. Fondo de ojo: normal, no se observaron cambios de retinitis pigmentaria. Boca: anodoncia parcial. Cardiopulmonar: soplo sistólico en apex, grado I funcional. Genitales: pene de tamaño normal, testículos de 2.5 cms. de diámetro, un poco blandos. Escaso vello axilar y pubiano. El resto de órganos y sistemas: normales.

DISCUSION

La fisiopatología del síndrome de Laurence-Moon-Biedl aún permanece sin esclarecer cien años después de su primera descripción (1). Las manifestaciones más importantes del síndrome, la obesidad y el hipogonadismo siempre se han atribuido a lesiones hipotalámicas (6, 9, 10) o hipofisarias (12, 13), lo que parecía estar de acuerdo con la presencia de diabetes insípida en un poco más del 3% de los casos (6), sin embargo, en los 12 casos o más en los cuales se ha practicado autopsia los hallazgos han sido poco concluyentes (8, 30). Con frecuencia la diabetes insípida parece tener, en

algunos casos, otra etiología diferente a la neurohipofisiaria, tales como enfermedades renales congénitas o adquiridas (18). En la gran mayoría de los casos estudiados (8), la silla turca ha sido normal, excepto en el caso de Madigan y Moore (13), en el cual había fuerte evidencia de un tumor hipofisiario, caso que según Oettle y colaboradores no llenaba los requisitos mínimos para ser considerados como síndrome de Laurence-Moon-Biedl, por lo cual se clasificó como un tumor hipofisiario que había producido una forma incompleta de este síndrome. Los autores anteriores (8), en una revisión extensa de la literatura de esta entidad en 1966 solo encontraron estudios endocrinológicos aceptables en 3 pacientes adultos, en ninguno de los cuales había hipogonadismo. Más recientemente se han hecho estudios de laboratorio más completos (7, 31), sin que los hallazgos hayan sido consistentes. En contra de que el hipogonadismo sea de origen hipotálamo-hipofisiario están las determinaciones de FSH urinario, las cuales han sido frecuentemente normales o altas (7, 8, 31, 32) y los 17 Ketos normales (7, 8, 31, 32), Ryan (33), hasta hace poco probablemente había descrito el único caso de Laurence-Moon-Biedl asociado a hipogonadismo hipogonadotrópico que satisfacía el criterio mínimo para el diagnóstico; en el último año se publicó un nuevo caso (7). Los pacientes de Roth (11), que han sido citados extensamente como apoyo a la teoría del origen hipotálamo-hipofisiario de este síndrome, en los que se encontró también un hipogonadismo hipofisiario, no han sido aceptados como verdaderos síndromes de Laurence-Moon-Biedl por algunos autores (7, 8), quienes han creído que se trataba de verdaderos casos de hipogonadismo hipogonadotrópico. Es de anotar que ha faltado estudio endocrinológico en este síndrome con los nuevos métodos para estimular el hipotálamo, sin los cuales no puede negarse completamente la participación del eje hipotálamo hipofisiario, a pesar de todas las evidencias en contra.

Los hallazgos en la biopsia testicular han sido tan inconsistentes como la eliminación urinaria de FSH. La historia testicular de los casos con este síndrome ha sido variada (7, 8): se han descrito casos con testículo normal (11, 34), también con defecto en la maduración espermática (10, 12, 15, 53) y con aplasia germinal (8), tal como se encuentra en el síndrome de Castillo (36), lo que confirmó la predicción de Sohval y Soffer (37). Antes de Oettle y colaboradores (8), la frecuencia con que se encontraban testículos criptorquídicos o ectópicos en el síndrome de Laurence-Moon-Biedl era

evidencia de que había un trastorno hipotálamo-hipofisiario que impedía el descenso normal de los testículos. Este autor explica que la falta de descenso testicular no obedece a un defecto hormonal, como antes se suponía, sino un defecto congénito en el órgano efector, lo que está muy de acuerdo con los conceptos más modernos en la fisiopatología de la criptorquidia (38, 39). En apoyo a lo anterior el mismo autor menciona que en la serie de Bell (6), el 13% de los pacientes con testículo en el escroto presentaban atrofia testicular unilateral, caso en el cual era difícil invocar una teoría distinta a defectos locales. Se ha observado, además, en varios casos que el pene puede ser pequeño en presencia de testículos normales (16, 25, 40), lo que hace suponer que existe una falta de respuesta genital a las hormonas, hecho presente en el tercero de nuestros casos.

Se acepta que el síndrome de Laurence-Moon-Biedl es una entidad genéticamente transmitida (8), aunque aún se discute el mecanismo de su transmisión. Las teorías clásicas a este respecto caen dentro de dos grupos, la primera establece que múltiples genes son los responsables de la péntada del síndrome (17, 18) y la segunda que un solo gene, con diferente expresión y penetrabilidad, es el responsable (16). Más recientemente se ha sugerido que este síndrome puede estar asociado a aberraciones en el número de cromosomas como ocurre en la disgenesia gonadal o en el mongolismo. Esto se ha sugerido en vista de la presencia de síndrome de Turner, en un hermano de un paciente con Laurence-Moon-Biedl (25). También se han descrito pacientes con este síndrome y aberraciones cromosómicas del tipo del Klinefelter (19). Sin embargo, ha sido más frecuente la presencia de cariotipo y cromatina sexuales normales.

Para explicar la mayor frecuencia en hombres, Macklin postuló citado por Oettle (8), que al menos dos genes debían ser responsables de su transmisión, uno autosómico dominante, y el otro recesivo, ligado al sexo, lo que ha sido puesto en duda por algunos autores (8, 17). Se ha creído que existen buenas razones para creer que este síndrome se transmite en forma recesiva, ya que la consanguinidad de los padres es muy frecuente, del 39% al 50% (8). Los padres raramente presentan la entidad.

Cockayne y colaboradores (14), han demostrado que el número de miembros afectados en una familia, es más grande que lo esperado para un gene recesivo, y que los hombres son más atacados que las mujeres. Probablemente esto pueda explicarse debido a va-

riaciones en la penetración en los dos sexos, a lo que se puede agregar la dificultad en diagnóstico de defectos sexuales en pacientes femeninas con retardo mental.

Las formas incompletas del síndrome de Laurence-Moon-Biedl han sido difíciles de explicar. Algunos autores han sugerido que estos son ejemplos de genes recesivos incompletos que se han manifestado en heterocigotes. Otra sugerencia es que los individuos heterocigotes no manifiestan todas las características fenotípicas del síndrome, debido a una deficiente expresión del gene. Es probable que el gene recesivo autosómico del Laurence-Moon-Biedl origine en períodos tempranos del desarrollo embrionario un defecto en las estructuras ecto y mesodérmicas. Otro hecho que escapa a toda explicación es la heterogeneidad en el hipogonadismo.

Otro de los hallazgos cardinales de este síndrome es la retinitis pigmentaria, en la serie de Bell (8), el 90% de los pacientes presentan obesidad y retinitis pigmentaria. Ellis y Law (42), descubrieron 4 tipos de cambios retinianos: 1) Retinitis pigmentaria típica, 2) Retinitis pigmentaria atípica, 3) Distrofia macular y 4) Retinitis pigmentaria atípica con distrofia macular.

C O M E N T A R I O

Sin lugar a dudas los tres pacientes presentados por nosotros tienen un síndrome de Laurence-Moon-Biedl cada uno con tres o más de las manifestaciones de la péntada típica. En el primer caso se hicieron evidentes la retinitis pigmentaria típica, la obesidad, el hipogonadismo y marcado retardo mental; el segundo paciente se diferenciaba del anterior en la aparente ausencia de hipogonadismo y sin embargo no se pudo descartar por la corta edad de la paciente. En el último portador del síndrome no se presentaba la retinitis pigmentaria, sin embargo los hallazgos eran muy sugestivos de hipogonadismo. De acuerdo con el diagnóstico de este síndrome estaba la consanguinidad de los padres, los cuales además eran normales.

La paciente número 2 es importante desde el punto de vista clínico porque su obesidad y retardo mental dieron motivo a errores diagnósticos de síndrome de Cushing y de pseudohipoparatiroidismo, respectivamente, lo que dio motivo a pruebas de laboratorio inútiles. El error estribó especialmente en la falta de investigación clínica de esta familia.

Tal como se mencionó anteriormente la participación del tracto hipotálamo-hipofisiario en el origen de las manifestaciones endocrinas del síndrome se desconocen. En nuestros dos primeros pacientes aparentemente había cierto compromiso hipotalámico, manifestado por polifagia y obesidad, la probable polidipsia y poliuria parecían sugerir igual compromiso a través de una diabetes insípida, pero ésta se descartó fácilmente. Las cifras bajas de FSH urinario y de 17 Ketosteroides encontradas en el primer caso lo mismo que la biopsia testicular, asociadas a las manifestaciones anteriores, sugerían hipogonadismo hipogonadotrófico de origen hipotalámico. No había evidencia en este caso de compromiso funcional de otras hormonas tróficas ya que la yodoproteinemia, los 17 hidrocorticoesteroides, la respuesta a la Insulina en la producción de cortisol eran normales. El hecho de que las autopsias no hayan demostrado lesiones estructurales hipotálamo-hipofisiarias que expliquen la disminución en la producción de gonadotropinas, no significa que no puede existir una lesión meramente funcional, como podría ocurrir en nuestro primer caso. La presencia de diabetes insípida se ha considerado como apoyo del origen hipotalámico de ciertas manifestaciones del síndrome de Laurence-Moon-Biedl, sin embargo existe la evidencia que la poliuria y polidipsia obedece con frecuencia a causas renales primarias.

Cuando los nuevos métodos de estímulo hipotalámico se apliquen al estudio sistemático del síndrome de Laurence-Moon-Biedl, como se hizo en nuestro primer caso, se logrará entender completamente la fisiopatología de esta entidad.

R E S U M E N

Se presentan tres hermanos, dos hombres y una mujer con el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, hijos de un matrimonio entre primos. En cada uno de ellos existían tres o más manifestaciones de la péntada típica. En los hombres existía obesidad, retardo mental e hipogenitalismo, y en uno de ellos se comprobó además una retinitis pigmentaria típica y el hipogenitalismo era del tipo hipogonadotrófico.

En la mujer existía retardo mental, obesidad y retinitis pigmentaria atípica. En uno de los pacientes se hicieron estudios endocrinológicos completos, incluyendo respuesta del tracto hipotálamo-hipofisiario-adrenal al cortisol plasmático, previo estímulo con

Insulina. Se hace una revisión de la fisiopatología del síndrome y se llama la atención sobre lo heterogéneo del hipogonadismo y sobre la poca base existente para considerar las manifestaciones endocrinas del síndrome como de origen hipotalámico-hipofisiario en todos los casos.

S Y N O P S I S

Three cases of Laurence-Moon-Biedl syndrome in siblings, two men and a women are presented. Three o more manifestations of the classical pentad were present in each one of the patient. Complete endocrinological work-up was perfomed in one of them, including hypothalamic cortisol response to Insulin. The physiopathology of the syndrome is discussed.

REFERENCIAS:

- 1 Laurence, J. Z. and Moon, R. C.: Four cases of retinitis pigmentosa occuring in the same family, and accompanied by general imperfection of development. *Ophthal. Rev. London.* 2: 32, 1866.
- 2 Bardet, G.: Sur un syndrome d'obesite congénitale avec polydactylie et retinite pigmentaire. *These de Paris (Le Grand)* 470: 107, 1920.
- 3 Biedl, A.: Ein Geschwisterpaaer mit adiposo-genitaler Dystrophie. *Deusche med. Wchnschr.* 48: 1630, 1922.
- 4 Raab, W.:Klinische und rontgeno logische, Beitrage Zur hypophysaren and zerebralen Fettsucht. *Genitalatrophia.* Wien, Arch. inn. Med. 7: 443, 1924.
- 5 Radner, S.: On Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Acta. Med. Scandinav.* 150: 141, 1940.
- 6 Bell, J.: The treasury of Human Inheritance. Vol. V. Hereditary Digital Anomalies. Part. III. The Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Cambridge Univ. Press. 1958. pp. 51.
- 7 Reifrank, F. R., Nichols, L. F.: Hypogonadotrophic hypogonadism in the Laurence-Moon-Biedl Syndrome. 24: 48, 1964.
- 8 Oettle, A. G., Rabinowitz, D. Seftel, C. H.: The Laurence-Moon Syndrome with germinal aplasia of the testis. Report of a case and review. *The J. Clin. Endocr.* 20: 683, 1960.
- 9 Grislain, J. R.: Le syndrome de Laurence-Moon-Biedl. *Sem Hosp. Paris,* 31: 2347, 1955.
- 10 Bergman, B. and Eden, A. N.: The Laurence-Moon-Biedl syndrome. *J. Pediat.* 45: 603, 1954.
- 11 Roth, A. A.: Familial eu nuchodism. The Laurence-Moon-Biedl syndrome: case report with complete autopsy. *J. Urol.* 57: 42, 1947.
- 12 Riggs, H.: Discussion of Rathmell, T. K., and Burns, M. A.: The Laurence-Biedl syndrome occuring in a brother and sister. *Arch. Neurol & Psychiat.* 39: 1033, 1938.
- 13 Madigan, J. J., and Moore, T. V.: Dystrophia adiposogenitalis (Frohlichs syndrome) *J.A.M.A.* 70: 669, 1918.
- 14 Brattgard, S. O.: The pathology of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Acta pathol. et microbiol. Scandinav.* 26: 526, 1949.
- 15 Ross, C. F., Crome L. and Mackenzie, D. Y.: The Laurence-Moon-Biedl syndrome. *J. Path. & Bact.* 72: 161, 1956.
- 16 Sorbsby, A. Avery, H. and Cockayne, E. A.: Obesity, hypogonitalism, mental retardation, polydactyly, and retinal pigmentation. The Laurence Moon-Biedl syndrome. *Quart. J. Med.* 8: 51, 1939.

- 17 Csik, L. and Mather, K.: The sex incidence of certain hereditary traits man, *Ann. Eugenics (London)* 8: 126, 1938.
- 18 Savin, L. H.: Atypical retinitis pigmentosa associated with obesity, polydactyly, hypogonitalism and mental retardation (The Laurence-Moon-Biedl syndrome.) *Brit. J. Opthth.* 19: 597, 1935.
- 19 Ortiz, M., Herrera, F. B.: Estudios citogenéticos en diversos transtornos constitucionales y procesos hematológicos humanos. *Rev. Clínica Española.* 90: 295, 1963.
- 20 Beffa, della, A.: La síndrome di Lawrence-Moon-Bardet-Biedl. *Minerva Médica.* 52: 523, 1961.
- 21 Olaya, R. M.: Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, historia clínica de un caso. *Ant. Med.* 2: 249, 1951.
- 22 Restrepo, M. J.: Consideraciones sobre el síndrome de Laurence-Moon-Biedl. *Bol. Clin.* 9: 365, 1947.
- 23 Albert, A.: III Pituitary hormones; human urinary gonadotropin. *Rec. Progr. Hormone Res.* 12: 227, 1956.
- 24 Silber, R. H., and Porter, C. C.: The determination of 17-21 dihydroxy-20 Ketosteroids in urine and plasma. *J. Biol. Chem.* 210: 923, 1954.
- 25 Dreker, I. J., et al: Determination of urinary steroids. I Preparation of pigment-free extracts and simplified procedure for estimation of total 17 Ketosteroids. *J. Clin. Endocrinol.* 12: 55, 1952.
- 26 Baker, S. B.: Determination of protein - bound iodine. *J. Biol. Chem.* 173: 715, 1948.
- 27 Yunis, J. J.: Human chromosomes in disease. In Yunis J. J. (ed) *Human chromosomes. Methodology.* Academic Press. N. Y. London, 1965, pp. 187.
- 28 Kiosoglou, K. A., Mitus, W. J., Damiashodk, J.: A direct method for chromosomes of human bone marrow. *Am. J. Clin. Path.* 41: 182, 1964.
- 29 Greenwood, F. C., Landon, J., and Stamp, T. C. B.: Plasma sugar, free fatly acid cortisol and growth hormone response to Insulina. I. In *Control. J. Clin. Investigation.* 45: 429, 1966.
- 30 Liddle, G. W.: Tests of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome *Am. J. Med.* 20: 1539, 1960.
- 31 Herrera, P. J., Arrieta, A. F.: El síndrome de Laurence-Moon-Biedl. *Rev. Clínica Española.* 88: 255, 1963.
- 32 Francke, G.: The gonads in the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *J. Clin. Endocrinol.* 10: 108, 1950.
- 33 Ryan, R. J.: Male hypogonadism. *Disease a Month, Year Book, Med. Publishers, Chicago, III,* p. 27, March, 1961.
- 34 McCullagh, E. P., and Leiser, A. E.: Turner's syndrome and Laurence-Moon-Biedl syndrome in sibilings. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 17: 985, 1957.
- 35 Anderson, N. L.: The Laurence-Moon-Biedl syndrome: case report with complete autopsy. *J. Clin. Endocrinology Metabolism.* 1: 905, 1941.
- 36 Del Castillo, E. B., Trabucco, A., and de la Balze, F. A.: Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leyding cells. *J. Clin. Endocrinol.* 7: 493, 1947.
- 37 Sohval, A. R., and Soffer, L. J.: Congenital familial testicular deficiency. *Am. J. Med.* 14 *Med.* 14: 328, 1953.
- 38 Nelson, W. O.: Mammalian Spermatogenesis: efect of experimental criptorchidism in the rat and nondescendent of the testes in man. *Rec. Progr. Hormone Res.* 6: 29, 1951.
- 39 Sohval, A. R.: Histopathology of cryptochidism: study based upon comparative histology of retained and scrotal testes from birth to maturity. *Am. J. Med.* 16: 347, 1954.
- 40 Solis-Cohen, S., and Weiss, E.: Dystrophia adiposogenitalis with atypical retinitis pigmentosa and mental deficiency. The Laurence-Monn-Biedl syndrome, a report of four cases in one family. *Am. J. Sc.* 109: 489, 1925.
- 41 Cockayne, E. A., Krestin, D. and Sorsby, A.: Obesity, hopogonitalism, mental retardation, polydactyly, and retinal pigmentation the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Quart. J. Med.* 4: 93, 1935.
- 42 Ellis, R. W. B., Law, F. W.: *Arch. Dis. Child.* 16: 105, 1941.

MALARIA

Hallazgos clínicos - Hematológicos y hepáticos. Su tratamiento

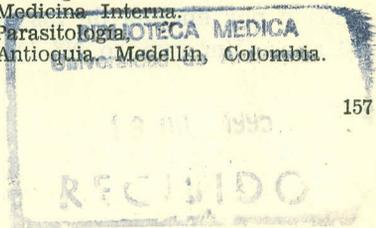
DR. ARMANDO URIBE M.	x
DR. NESTOR SOLARTE F	xx
DR. EMILIO BOJANINI N.	xxx
DR. ALBERTO RESTREPO M.	xxxx
DR. HORACIO ZULUAGA Z.	xxxxx?

INTRODUCCION

Colombia tiene una extensión total de 1'138.355 Km², de los cuales 1'026.433 Km² o sea el 90.% se han considerado como área malárica por reunir las condiciones de temperatura y humedad necesarias para la transmisión de la enfermedad y sobre todo por haberse comprobado la existencia de sectores infectados y de enfermos. En 1956 se calculó que 72.6% de la población vivía expuesta a contraer la enfermedad y que 63.9% de los municipios estaban situados en área malárica (1).

En Antioquia la prevalencia de *Plasmodium* por especies era 74.4% para *P. vivax*, 21.6% para *P. falciparum*, 4% para *P. malariae*

- x Profesor Departamento de Medicina Interna.
xx Ex-Residente del Departamento de Medicina Interna.
xxx Profesor del Departamento de Anatomía Patológica.
xxxx Profesor Agregado del Departamento de Medicina Interna.
xxxxx Profesor Agregado del Departamento de Parasitología,
Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



(1) En Colombia la distribución era 55.2%, 34% y 10.8%, respectivamente. En un estudio realizado en 1957, de 55 casos de malaria, 45 se debían a *P. vivax*, 7 a *P. falcíparum*, 1 a los anteriores y 2 a *Plasmodium* no identificado (2).

En el cuadro clínico de la malaria las formas cerebrales, álgidas y biliosa remitente constituyen variedades del tipo pernicioso por *P. falcíparum* (3).

El hígado participa en los daños patológicos con cambios en las células de Kupffer, células endoteliales y células parenquimatosas. Inclusive el término hepatitis se ha utilizado para expresar el aspecto de ese órgano (4, 5).

La anemia que presentan los pacientes maláricos ha sido ampliamente estudiada y sus posibles mecanismos han sido evaluados (6, 7, 8). Además la actividad de la médula ósea y su morfología frente a la anemia y la parasitemia han sido bien investigados (7, 8).

El tratamiento de la enfermedad se ha realizado con diferentes grupos de drogas de diferente acción siendo la más importante la cloroquina. Cepas resistentes a esta droga han sido bien reconocidas (9, 15) en Colombia, Brasil, Thailandia y Cambodia.

MATERIAL Y METODOS

La investigación realizada por nosotros comprende: 1) los aspectos clínicos de 33 pacientes correctamente diagnosticados mediante examen de sangre; 2) la evaluación del cuadro hematológico en 25 casos y de la médula ósea en 17 casos; 3) el estudio de biopsias de hígado en 19 casos y 4) observación de la respuesta al tratamiento con cloroquina y otros antimaláricos.

R E S U L T A D O S

Habían 22 casos producidos por *P. falcíparum*; 8 por *P. vivax* y 2 por infección mixta de *P. falcíparum* y *P. vivax*.

Distribución por edades: La mayoría de los pacientes pertenecían a la tercera (43%) y cuarta décadas de la vida (19%). Menor número de pacientes fue observado con edad entre los 10 y los 19 años y por encima de los 50 años. Pocos enfermos tenían menos de 10 años (Ver cuadro N° 1).

CUADRO N° 1

MALARIA: DISTRIBUCION POR EDADES

Menores de 10 años	2 pacientes	(7%)
De 10 a 19 años	5 pacientes	(16%)
De 20 a 29 años	14 pacientes	(43%)
De 30 a 39 años	6 pacientes	(19%)
De 40 a 49 años	2 pacientes	(7%)
Más de 50 años	4 pacientes	(13%)

Distribución por sexo: Veintiseis pacientes eran de sexo masculino y 7 de sexo femenino.

Manifestaciones clínicas: Las más frecuentes en 75% o más de los pacientes fueron: astenia, fiebre, esplenomegalia, escalofríos, cefalea, sudoración, palidez, náuseas y hepatomegalia. Siguen en orden de importancia en más de 25% de los enfermos: coluria, ictericia y dolores osteomusculares. Finalmente, son expresiones raras el compromiso neurológico, las alteraciones hemorrágicas, los dolores abdominales y la diarrea (Ver cuadro N° 2).

CUADRO N° 2

MALARIA: SINTOMAS Y SIGNOS

Astenia	33 pacientes	(100%)
Fiebre	33 pacientes	(100%)
Esplenomegalia	31 pacientes	(94%)
Escalofrío	30 pacientes	(91%)
Cefalea	29 pacientes	(88%)
Sudoración	25 pacientes	(76%)
Palidez	25 pacientes	(76%)
Náuseas	25 pacientes	(76%)
Hepatomegalia	25 pacientes	(76%)
Coluria	21 pacientes	(64%)
Ictericia	14 pacientes	(45%)
Dolores osteomusc.	11 pacientes	(34%)
Manifestaciones neur.	7 pacientes	(22%)
Manifestaciones hem.	6 pacientes	(19%)
Dolores abdominales	5 pacientes	(16%)
Diarrea	4 pacientes	(13%)

Los tipos más frecuentes de fiebre encontrados fueron: continua, intermitente o en crisis cada 24 horas. Se presentaron crisis febriles cada 24 horas en 19 pacientes, cada 48 en 9 pacientes y cada 12 horas en un paciente e irregular en 4 pacientes, lo que equivale a 58%, 28%, 4% y 13%, respectivamente.

Las manifestaciones neurológicas consistieron en: obnubilación durante las crisis febriles en 4 pacientes, forma cerebral en 3 pacientes, hipoacusia en 1 paciente y ataxia en otro.

En las formas cerebrales las manifestaciones fueron obnubilación mental, espasticidad, hiperreflexia, babinsky positivo, disartria, ataxia clonus, embotamiento de la sensibilidad superficial, incontinencia de esfínteres, convulsiones tónico-clónicas, parálisis facial, opistónos y trismus.

Treinta y un pacientes tenían esplenomegalia de grado variable y 25 hepatomegalia.

Las manifestaciones hemorrágicas observadas fueron: epistaxis, expectoración hemoptóica, melenas, hematuria, hemorragia del fondo de ojo, petequias o gingivorragia.

Resultado en las biopsias de hígado: En general, la mayoría de las biopsias hepáticas mostraron lesiones inflamatorias inespecíficas en células parenquimatosas, células de Kupffer y espacios portas. En todas las biopsias se observó hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupffer, las cuales, hacían prominencia hacia la luz del sinusoides. En 5 casos el citoplasma de dichas células contenía pigmento de color café compatible con pigmento malárico. En sólo un caso se demostró eritrofagocitosis por las células de Kupffer, y en ninguno parásitos dentro de estas células.

En todos los casos se encontró necrosis focal de hepatocitos acompañada de infiltrado escaso de mono y polimorfonucleares formando pequeños nódulos de distribución irregular dentro de la organización lobulillar del hígado. Otros hallazgos frecuentes fueron: vacuolización difusa del citoplasma, presencia de pigmento amarillo oro finamente granular en el citoplasma de hepatocitos (lipofuscina), evidencia de regeneración aumentada de los hepatocitos manifestada por núcleos hiper cromáticos, multiplicación de los mismos y aumento de tamaño de las células. También se observó infiltrado de mono y polimorfonucleares en los sinusoides y espacios portas.

Resultado en sangre: Se encontró:

Anemia grave (hemoglobina por debajo de 5 gms%):	1 Caso
Anemia severa (hemoglobina de 5 a 10 gms%):	18 "
Anemia moderada (hemoglobina de 10 a 13 gms%):	4 "
Sin anemia (más de 13 gms% de hemoglobina):	2 "
Con frecuencia se encontró en el estudio morfológico hipocromía, poikilocitosis, policromatofilia y anisocitosis.	
En el leucograma se observó:	
Leucopenia (menos de 5.000 leucocitos/mm ³):	7 Casos
Leucograma normal (de 5 a 10.000):	15 "
Leucocitosis (más de 10.000):	3 "
En cuanto a las plaquetas encontramos:	
Recuento de plaquetas normal (150 a 300.000)	8 Casos
Aumento de plaquetas (más de 300.000):	1 "
Trombocitopenia (menos de 150.000):	16 "
Trombocitopenia y púrpura (menos de 50.000):	4 "
Los recuentos de reticulocitosis determinados en relación con el número de eritrocitos indicaron los siguiente:	
Dentro de lo normal (0.8 a 2% para 5.000.000):	7 Casos
Reticulocitopenia (disminuídos):	8 "
Reticulocitosis ,aumentados):	10 "

Los recuentos diferenciales indicaron con mucha frecuencia linfocitosis (13 pacientes) y neutropenia (18 pacientes) y fue también notable la monocitosis en 23 casos y eosinofilia en 17 casos.

Electroforesis de proteínas: Se practicó electroforesis de proteínas en 28 pacientes y después de analizar los datos se encontró una tendencia a la presentación de: hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia, ligera hipoproteinemia total. El siguiente cuadro es un resumen de lo encontrado:

Proteína	Vr. máx.	Vr. mín.	Promedio	Desviación	Normal
Albúmina	4.63	2.12	3	0.66	3.93
Alfa 1	0.72	0.16	0.34	0.17	0.27
Alfa 2	1.	0.18	0.40	0.17	0.66
Beta	1.49	0.43	0.65	0.14	0.78
Gama	3.01	0.86	1.80	0.66	1.27
Totales	8.2	5.	6.7	0.89	6.95

que no logra producir trastornos funcionales, tal vez por la gran reserva funcional que posee el hígado.

El estudio microscópico de las biopsias demuestra que no existe una correlación entre los hallazgos histopatológicos y el cuadro clínico de la malaria. Tampoco existe un cuadro microscópico diagnóstico de la entidad, exceptuando aquellos casos en que al cuadro inflamatorio inespecífico se agrega la presencia de pigmento malárico en las células retículo-endoteliales.

Es probable que la falta de correlación entre las lesiones y el curso clínico de la malaria obedezca a que la alteración sea predominantemente funcional y guarde relación con los períodos en que el parásito ataca a las células hepáticas. Puede deberse al grado de anoxia producido por factores generales, como la caída de la hemoglobina al ser destruidos los glóbulos rojos, y por factores locales como lo demuestra el hinchamiento de las células hepáticas e hiperplasia de las células de Kupffer.

Los hallazgos fueron similares a los descritos por Rosen S., y colaboradores (18), en un paciente con fiebre de aguas negras 15 minutos después de su muerte. El encontró hiperplasia, hipertrofia, eritrofagocitosis de las células de Kupffer y en éstas abundante pigmento malárico y vacuolas. Observó, además, eritrocitos parasitados y no parasitados y algunos mononucleares identificados como plasmocitos en los sinusoides y moderada infiltración en las áreas portales.

La anemia encontrada en nuestros pacientes es determinada por los mecanismos ya demostrados en la literatura médica: remoción de eritrocitos infectados y no infectados mediante fagocitosis estimulada por reacciones de inmunidad (6), hemólisis intravascular que compromete eritrocitos infectados y no infectados (7, 20, 21) y muy probablemente el deficiente estado nutricional que contribuyó además en los hallazgos de la electroforesis de proteínas.

Leucopenia ha sido descrita por Wintrobe (22), y explicada por efecto inhibitorio sobre la medula ocasionada por la infección malárica. Esto mismo explicaría nuestros hallazgos incluyendo la disminución en los reticulocitos (22). La presencia en otros casos de reticulocitosis obedece a que son estudios en épocas diferentes de acuerdo con el ciclo evolutivo del parásito en que ya la medula ósea no está inhibida.

La medula ósea puede ser hipocelular o hipercelular en pacientes maláricos según que sea estudiada antes o después del tratamiento (8), como lo describe Tanomski Srichaikul. En nuestros

casos era hipercelular, quizás porque los pacientes ya habían sido sometidos a un tratamiento.

La administración de pirimetamina y de quinina por la persistencia de parasitemia es importantísima y recuerda la ya repetida descripción de cepas de *P. falcíparum* resistentes a cloroquina (9, 15).

R E S U M E N

Se describen 33 casos de malaria vistos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl y debidos a *P. falcíparum*, *P. vivax* y por ambas especies.

Se llama la atención sobre la presencia de formas cerebrales, formas bibliosas, y formas hemorrágicas en un porcentaje apreciable.

Se comenta los hallazgos hematológicos, medulares y hepáticos en 25, 17 y 19 casos, respectivamente.

Se recalca la importancia de la posible resistencia a cloroquina indicando la necesidad de futuros estudios más elaborados cuando dicha situación se presente.

S Y N O P S I S

Thirty three patients with Malaria are studied from several points of view. It is remarkable the incidence of cases produced by *P. falciparum* and the difficulties in obtaining satisfactory results with chloroquine alone.

The bone marrow and blood rendered important findings that are described in this paper Liver Biopsy could be done without complications in Malaria, patients however is not useful as a primary technique of diagnosis.

REFERENCIAS:

- 1 Plan de erradicación. República de Colombia. Ministerio de Salud Pública. Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria.
- 2 Restrepo, A.: Observaciones sobre paludismo y su diagnóstico por el método de la concentración fagocitosis. Tesis de grado Universidad de Antioquia. Antioquia Médica. 8: 149, 1958.
- 3 Mackie-Hunter-Worth. A Manual of Tropical Medicine. Second Edition. Philadelphia, Saunders. 1954.
- 4 Mac Mahon. A. E., J., Kelsey, J. E., Derauf, D. E.: Hepatitis of Malarial origin. Clinical and Pathologic study of 54 Korean Veterans. Arch. Int. Med. 93: 379, 1954.
- 5 Rosen S. et al. The Liver in Malaria Arch. Path. (Chicago) 83: 271, 1967.

- 6 Taliaferro, W. H. The cellular basis for immunity in Malaria. In "A symposium on human malaria". F. R. Moulton, P. 239. Publs Am. Ass. Advmt. Sci. No. 15, 1941.
- 7 Maegraith, B. G. Pathological processes in Malaria and black water fever Oxford: Blackwell, 1948.
- 8 Srichaikul, T., Panikbutr, N., and Jeumtrakul, P.: Bone-Marrow Changes in human malaria. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 61: 40, 1967.
- 9 Young, M. D., and Moore, D. V.: Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 10: 317, 1961.
- 10 Moore, D. V. and Lanier, J. E.: Observations on two *Plasmodium falciparum*, infections with an abnormal response to chloroquine. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 10: 5, 1961.
- 11 Rodriguez, D. C.: Casos de Malaria por *Plasmodium falciparum* resistentes a/o tratamiento cloroquina *Arq. Hig. Sau de Pub.* 26: 231, 1961.
- 12 Young, D. M., Contacos, P. G., Sticher, J. E. and Millar J. W. Drug resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand, *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 12: 305, 1963.
- 13 Edith, D. B. et al. Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* from Porto Velho, Brazil. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 12: 300, 1963.
- 14 Eyles, D. E., Hoo, C. C., Warren Mc. W. and Sandosham, A. A. *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine in Cambodia. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 12: 840, 1963.
- 15 Powell, R. D., Brewer, J. G., and Alving A. S.: Studies on a strain chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* from Colombia South America. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 12: 509, 1963.
- 16 Boyd, F. M.: *Malariaology*. Philadelphia. Saunders. P. 1006, 1010, 1949.
- 17 Dennis, L. H. et al. Depleción de factores de coagulación en *Plasmodium falciparum* resistente a droga. *Blood* in press.
- 18 Rosens. et al. The liver in malaria. *Arch. Path. (Chicago)* 83: 271, 1967.

LA COLELITIASIS EN ANTIOQUIA — COLOMBIA

FRANCISCO ARANGO L., M. D. *

Un porcentaje alto de las admisiones a las salas quirúrgicas, lo constituyen pacientes con problemas biliares, o sus complicaciones.

En vista de lo frecuente de estos casos se decidió hacer un estudio para darnos cuenta de la magnitud del problema local. No conocemos estadísticas exactas, en nuestro medio, pero si tenemos la impresión de que estos casos son muy comunes.

MATERIAL Y METODOS: Se revisaron 502 historias de pacientes colecistectomizados en los años comprendidos entre 1.958 y 1.967. Las historias fueron tomadas al azar y en número variable en cada año, para que la muestra fuera más representativa. Después de analizar cuidadosamente las historias se codificaron los siguientes datos, que se consideraron de importancia: edad, sexo, diagnóstico, operación realizada, hallazgos operatorios, estudio radiológico previo y estudio anatomopatológico de las piezas extirpadas.

Sexo. Se presentaron 438 mujeres y 162 hombres, lo que da un porcentaje de mujeres del 87.6 y de hombres del 12.4%. Sabemos que la Litiasis Biliar es mucho más común en la mujer que en el hombre. En nuestro medio parece que esta relación es más marcada, esto sin embar-

* Profesor de Cirugía. Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia.

go puede ser más aparente que real, pues es mayor el número de mujeres admitidas que el de hombres.

Grupo de edades: En la gráfica 1, se pueden apreciar los distintos grupos de edades. El paciente más joven tenía 9 años y el paciente mayor tenía 89 años. El presente estudio como se ve se realizó en adultos, ya que los niños con este tipo de problemas se hospitalizan en sitio diferente. Curiosamente la paciente de 9 años tenía una vesícula que al estudio anatomopatológico resultó sana y el paciente de 89 años fue operado de una vesícula gangrenosa.

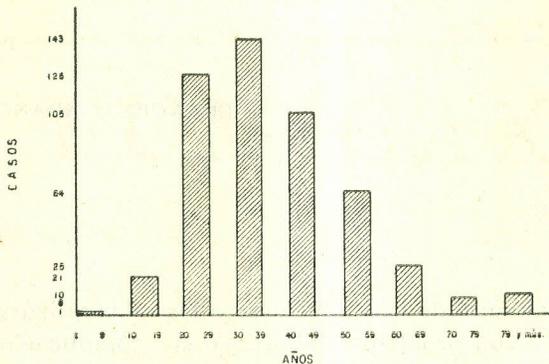


Gráfico 1

Grupo de edades de los pacientes con colelitiasis

Exploración de coledoco: En 162 pacientes, (32.4%), el cirujano encontró indicación para explorar el colédoco, es decir, que de cada 3 pacientes colecistectomizados fue necesario hacer coledocotomía en uno. Comparando estas cifras con las estadísticas publicadas por otros autores encontramos: Bartlett (1) publica una serie de 1.243 pacientes operados por colecistitis crónica, el colédoco se exploró en el 43% de estos pacientes. Bartlett dice, "no existe en la actualidad método alguno que asegure la remoción de todos los cálculos del colédoco durante la operación". El porcentaje de litiasis residual varía en las distintas series de un 2 a un 20% (1). Cabe recordar aquí que la coledocotomía aumenta la morbilidad y prolonga el período de hospitalización del paciente, por otra parte las exploraciones sucesivas empeoran el pronóstico ya que es frecuente la aparición de zonas de estenosis en las vías biliares excretoras, con la correspondiente complicación de estásis, colangitis ascendente, daño hepático y eventualmente cirrosis colangioliítica. Desde 1.918 Graham (2), llamó la atención sobre la hepatitis como un fenómeno constante en

la colecistitis. Por las razones anteriormente expresadas es preciso hacer una limpieza cuidadosa de las vías biliares; es una buena práctica seccionar el cístico y observar la bilis que fluye libremente, ya que el color de ésta, la existencia o no de grumos y las demás características físicas pueden dar alguna indicación para la exploración de colédoco; la colangiografía operatoria es una ayuda útil en los casos de exploración colodociana.

Lesiones de las vías biliares: Se presentaron cinco lesiones de las vías biliares lo que corresponde a un 1%. Este porcentaje resulta bajo comparado con los datos que poseemos actualmente, pues parece que ha habido un aumento de este tipo de lesiones durante los últimos años; algunos de estos pacientes provienen de las poblaciones y son remitidos al Hospital Universitario, una vez que la complicación ha aparecido. Las lesiones de las vías biliares es posible que ocurran en dos tipos de pacientes: primero en los pacientes en quienes la colecistectomía es aparentemente fácil, el cirujano puede traccionar demasiado la vesícula, acodando el colédoco y confundiendo éste con el cístico; en el otro tipo de paciente donde es posible producir estas lesiones iatrogénicas, es en los pacientes con colecistitis aguda, especialmente cuando lleva más de ocho días de evolución, en estos pacientes la anatomía está profundamente alterada, el peritoneo engrosado y es fácil lesionar las vías biliares. En casos semejantes se recomienda extirpar la vesícula del fondo al cuello, para evitar las lesiones de colédoco.

En trabajos publicados por Lahey y Catell ambos con gran experiencia en este tipo de cirugía, informan que el 80% de las estenosis del colédoco se deben a trauma operatorio (3). Según algunos autores el 45% de las vías biliares son anómalas, la anomalía puede residir en canales hepáticos aberrantes, arteria cística supernumeraria, origen diferente de la arteria hepática, etc. Guynn, (4) dice en un artículo reciente "La colecistectomía es una operación que se hace frecuentemente, pero no puede menospreciarse, ya que en cada operación hay siempre la posibilidad de que se haga daño a las delicadas y vitales estructuras del hilio hepático". Cuando esto ocurre las complicaciones son siempre serias y a menudo fatales y continúa: "Estudiando las historias de los pacientes que se han presentado con estenosis del colédoco, he encontrado siempre la triste repetición de uno o varios de estos factores: el paciente se operó como un caso de urgencia, la anestesia fue difícil, se hizo una incisión subcostal pequeña, la exposición fue inadecuada, la hemorragia fue profusa y difícil de controlar y solo había un ayudante para la cirugía.

La gran variabilidad de las relaciones de las venas, los canales y las arterias en el hilio es tal, que lo anormal sería lo común. Con frecuencia hemos visto en algunos de nuestros pacientes que la arteria cística nacía de un pequeño codo de la arteria hepática derecha, se debe desconfiar siempre de arterias císticas de grueso calibre y no se debe ligar nunca una de estas ramas hasta que se halla disecado totalmente y se esté seguro de que no corresponde a una arteria hepática aberrante o a la rama derecha de la hepática. La reparación del colédoco seccionado es de mejor pronóstico cuando el daño se reconoce en el mismo acto operatorio y se repara de inmediato, las lesiones que pasan desapercibidas y se diagnostican más tarde por el coleperitoneo, la ictericia con acolia, la fístula biliar externa, tienen en general mal pronóstico, pues la bilis derramada irrita el tejido y produce inflamación severa con marcada reacción fibrosa. Donalson, (5) cita a Lahey, quien informó estenosis completa de los canales biliares extrahepáticos, en un paciente que había recibido trauma hepático no quirúrgico y quien había presentado una gran colección de bilis en el abdomen superior. Strohl (6), dice: "la bilis es la sustancia más tóxica secretada por el organismo, en efecto las sales biliares particularmente el hidrocolato y taurocolato de sodio tienen capacidad para debilitar y destruir la membrana celular y producen alteraciones catastróficas en los mecanismos fisiológicos de defensa". Es una buena práctica revisar la vesícula inmediatamente se extirpa, pues observando el cístico se puede sospechar en algunos casos si hubo o no lesión del colédoco. La mejor técnica para reparar estas lesiones es la anastomosis término terminal de colédoco sobre un tubo en "T", el tubo en "T" se debe sacar por encima o por debajo de la zona suturada según el caso, este tubo debe permanecer en el colédoco un tiempo variable según los distintos autores (7).

Cole (7) no es partidario de colocar tubo cuando el colédoco está dilatado, si este es delgado y existe inflamación pericoledociana lo coloca por tiempo más o menos largo; en los casos en que nos ha tocado reparar estas lesiones hemos saturado el colédoco con seda 5-0, el material usado varía de acuerdo con los cirujanos. Cuando se interviene tardíamente se debe procurar en cuanto sea posible utilizar el muñón del colédoco para la anastomosis; esto se logra movilizándolo el duodeno mediante la maniobra de Cocher; como lo anterior no siempre es posible, con mucha frecuencia hay que recurrir a otro tipo de anastomosis biliodigestiva, de las cuales la más adecuada según la experiencia que hemos tenido y la de otros autores consultados (8)

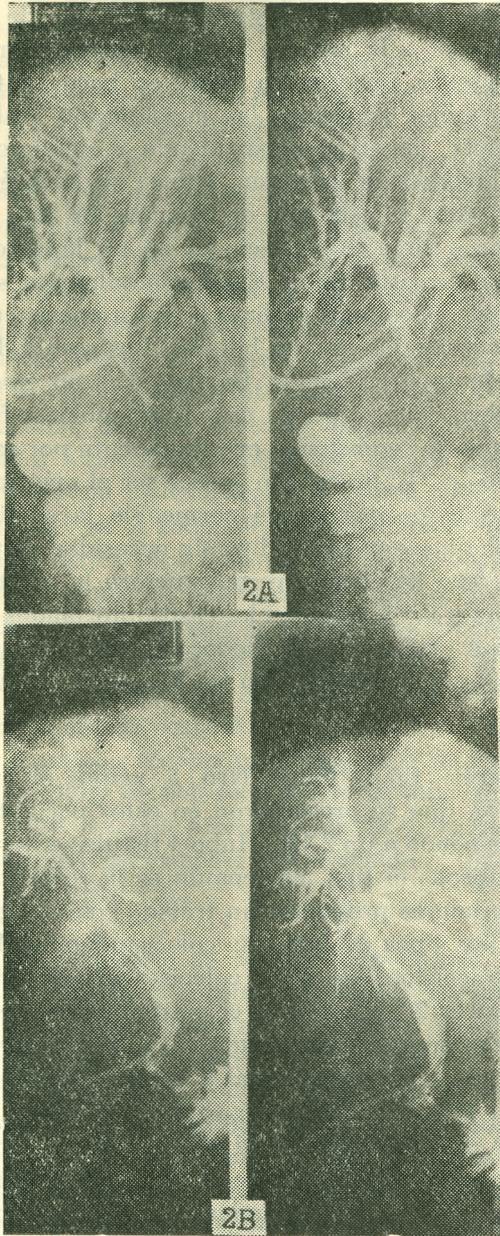


Fig. 2A - Colédoco seccionado.
Fig. 2B. - Colédoco reparado (Hepatoyeyunostomía)

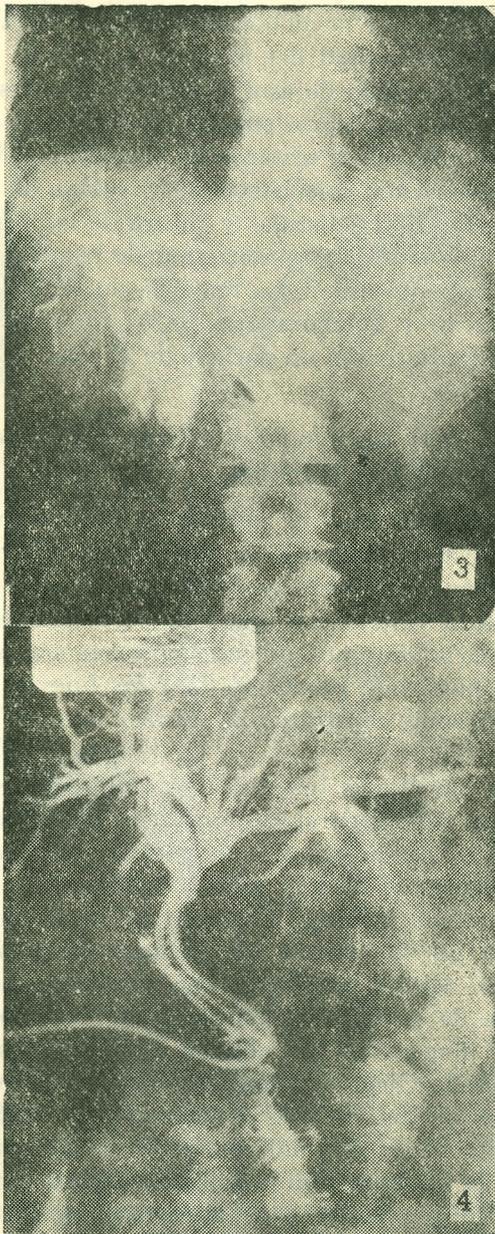


Fig. 3. - Colédoco seccionado.

Fig. 4 - Colédoco reparado. (Hepatoeyunostomía).

BIBLIOTECA MEDICA
Universidad de Antioquia

10 JUL 1995

RECIBIDO

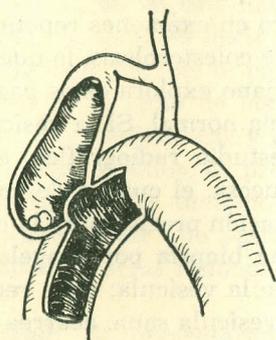
biliares hace el diagnóstico. La fístula externa, de las cuales hubo cuatro en nuestros pacientes que se debieron a litiasis residual del colédoco, con la consiguiente dificultad del paso de la bilis al intestino, lo que tiende a perpetuar la salida de este al exterior. Las fístulas biliares externas cierran en un plazo corto cuando se elimina el obstáculo coledociano. Las fístulas internas se trataron de acuerdo a su tipo así: la de la vesícula a otra víscera con colecistectomía y sutura de dicha víscera, las otras con extirpación de las fístulas y sutura de las vísceras comprometidas; la resección de una fístula interna puede resultar en ocasiones una operación excesivamente difícil. La mayoría de las fístulas internas son asintomáticas. Byrne y colaboradores (12) informan de 52 casos de fístulas que se presentaron en un período de 20 años. 23 fístulas externas y 30 internas.

El ileus biliar (13) descrito en el informe mencionado no se presentó en ninguno de nuestros pacientes.

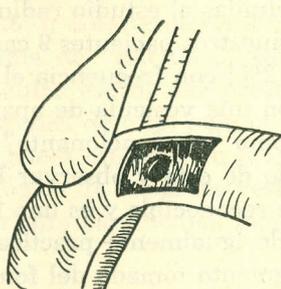
Ascariasis biliar: Con el altísimo porcentaje de infección parasitaria en nuestros pacientes, la ascariasis biliar constituye entre nosotros un problema muy serio, se presentaron áscaris en el colédoco en 12 pacientes y en la vesícula en uno, esto corresponde a un porcentaje de 2.6%. Las áscaris emigran con mucha frecuencia a las vías biliares y en un trabajo publicado por Cobo (14) los huevos del parásito o la cutícula de los mismos constituían el núcleo para la formación de los cálculos.

Hemos visto con mucha frecuencia la emigración de los parásitos a las vías biliares en el postoperatorio inmediato y con frecuencia los áscaris aparecen en la colangiografía de control postoperatorio; en uno de nuestros pacientes el áscaris salió a través de la coledocotomía a la cavidad abdominal y luego a través de la incisión hasta la piel, el paciente hizo por lo demás un postoperatorio normal. El cólico producido por un áscaris en el colédoco es severísimo y con frecuencia se acompaña de urticaria generalizada lo que nos ha servido para sospechar el diagnóstico en algunos de los casos. Debido al sin número de complicaciones postoperatorias que producen los parásitos y en especial los áscaris, recomendamos tratar estos previamente a la cirugía de las vías biliares o a la cirugía gastrointestinal. Es común ver más de un áscaris en el colédoco. Revisando la literatura encontramos que Yung y Laube (15), describen un cuadro más o menos claro en los casos de áscaris en los canales biliares: si en un área endémica dicen, en una persona joven por debajo de la edad usual para co-

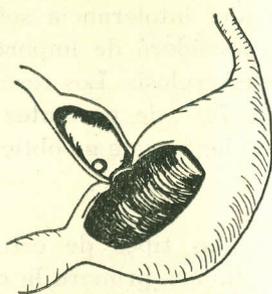
lelitiasis, se presentan síntomas y signos de enfermedad biliar se debe sospechar la presencia de áscaris en los canales.



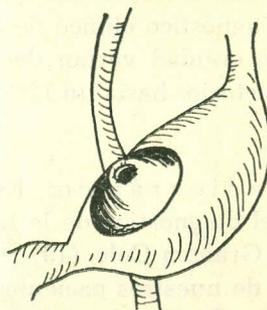
COLECISTO DUODENAL
3 CASOS



COLEDOCO DUODENAL
2 CASOS



COLECISTO GASTRICA
2 CASOS



COLEDOCO GASTRICA
1 CASO

Morton (16) en 1928 publica un caso de áscaris en la vesícula biliar y revisa la literatura de esa época encontrando tres casos más. El primer caso aparecido en la literatura es el de Lorrei (17) citado por Avilés, este fue el caso de un paciente con trastornos mentales en quien se encontró a la necropsia, tres áscaris en la vesícula, el paciente vomitó un áscaris antes de morir, y murió con convulsiones, posiblemente producidas por los áscaris.

Colesterolosis: La colesterolosis o "vesícula fresa", consiste en una infiltración de la mucosa por lipoides y colesterol; generalmente estas vesículas pierden su poder de concentración, con mucha frecuencia aparecen excluidas al estudio radiológico en exámenes repetidos. Se presentaron en nuestros pacientes 9 casos de colesterolosis, lo que corresponde casi a un 2%; con frecuencia el cirujano explora estos pacientes y se encuentra con una vesícula de apariencia normal. Si la vesícula ha sido informada como "no funcionante" al estudio radiográfico, es prudente abrir el fondo de esta y observar la mucosa, el cuadro de colesterolosis es fácilmente reconocible y es una indicación precisa para la colecistectomía. Se puede igualmente practicar una biopsia por congelación de un pequeño fragmento tomado del fondo de la vesícula; cabe recordar aquí sin embargo que la extirpación de una vesícula sana, acarrea al paciente una serie grande de trastornos digestivos. Salmenkivi, publica una serie de 269 casos de colesterolosis presentados en dos hospitales Australianos y manifiesta que la etiología, la patogenia y el significado clínico de esta enfermedad, no se conocen suficientemente, muchos autores creen que la colesterolosis es una etapa previa de la colelitiasis. Los síntomas son los mismos de aquella, sin embargo en un número grande de pacientes de las series mencionadas se presentó una intolerancia selectiva para cierto tipo de alimentos, hecho que se consideró de importancia, para sospechar el diagnóstico clínico de la colesterolosis. Los resultados de la cirugía en esta entidad varían desde un 70% de pacientes en quienes son muy satisfactorios hasta un 12% de pacientes que no obtienen mejoría alguna (18).

Estudio radiográfico: Existen dos tipos de estudios radiográficos para el diagnóstico de la litiasis biliar: primero la colecistografía, prueba de Graham Cole (19) y la biligrafina. Se hizo estudio radiográfico en 343 de nuestros pacientes lo que corresponde a un porcentaje de 68.6% los resultados obtenidos se discriminaron así: Litiasis en 133 pacientes es decir 26.6% vesícula excluida en 194 pacientes es decir 38.8% y mala concentración vesicular en 16 pacientes, lo que corresponde a un 3.2%. De las cifras anteriores se ve que la vesícula aparece excluida en un mayor porcentaje de casos. En los pacientes ictericos en los que la bilirrubina ha subido de 3 a 5 miligramos por ciento la radiografía con medio de contraste está contraindicada. La placa simple de abdomen puede hacer el diagnóstico de litiasis aproximadamente en el 30% de los casos, ya que en este porcentaje los cálculos son de bilirrubinato de calcio y por lo tanto visibles a los rayos X.

Estudio anatomopatológico: Se estudiaron 417 vesículas lo que corresponde a 83.4%, sin estudio 83 vesículas lo que da un porcentaje de 16.6%; de las estudiadas se obtuvieron los siguientes resultados: vesículas sanas 13 es decir un 2.6%; colesterosis 9 casos, casi un 2%; vesículas con fibrosis 5, carcinoma de vesícula 3, xantomatosis 1, vesícula tífica 1; el resto de las vesículas estudiadas presentaban colecistitis crónica con colelitiasis y en algunas de ellas habían exacerbación aguda del proceso crónico. Es preciso hacer hincapié en este punto, de la importancia del estudio anatomopatológico de todas las vesículas reseca-das si se quiere evitar que pasen por alto carcinomas incipientes de la vesícula, polipos y otras lesiones.

Mortalidad: Se presentaron doce muertes entre nuestros pacientes, la causa de muerte se puede ver en el cuadro No. 2. Este porcentaje corresponde a un 2.4%. Analizamos dichas causas vemos que hubo 2 muertes por secciones de colédoco, una de ellas con fístula dudodenal;

CUADRO No. 2

CAUSAS DE MUERTE	Nº
Desconocida	1
Sección de Colédoco	2
Paro Cardíaco	1
Shock	1
Cirrosis	1
Hemorragia	1
Carcinoma vesicular	1
Colangitis ascendente	2
Peritonitis y nefrosis	1
Neumonía	1
T O T A L	12

un paciente murió por peritonitis y nefrosis biliar; 2 por colangitis ascendente; uno por neumonía; uno por paro cardíaco preoperatorio; uno en shock; un paciente por cirrosis; un paciente por hemorragia y uno por carcinoma de la vesícula. En uno de los pacientes no se supo la causa de la muerte. Si excluimos este paciente, el que murió por cirrosis, el que murió por carcinoma y el que murió por neumonía el porcentaje nos rebaja a 1.6%. Este porcentaje es comparable al publicado en artículo

reciente (20). Lógicamente las causas enunciadas arriba no tienen nada que ver con el procedimiento quirúrgico en sí. En los otros casos el procedimiento o sus complicaciones fueron la causa directa de la muerte.

RESUMEN

Se revisaron las historias clínicas de 502 pacientes, intervenidos en el Hospital Universitario, para litiasis vesicular o sus complicaciones. Se hacen algunas consideraciones sobre los problemas técnicos que se presentan en este tipo de pacientes, haciendo hincapié en la profilaxis y en la reparación de las heridas de las lesiones de vías biliares cuando estas ocurren. Se hace un estudio anatomopatológico de la mayoría de las vesículas extirpadas, y se informa sobre el resultado radiológico practicado en estos pacientes.

SYNOPSIS

A randomized sample (500 clinical records) of patient operated on for cholelithiasis from 1957 to 1966 was reviewed.

All complications were listed and analysed. Special emphasis was laid on the traumatic injuries to the extrahepatic biliary ducts.

The role of *Ascaris lumbricoides* was found to be prominent as a cause of postoperative complications.

REFERENCIAS

- 1) Marshal K. Bartlett MD. FASC et al Special complications of Gallbladder Surgery. Surg. Cl of No. A 43: 3 June 1963.
- 2) Graham E. A.M.D. Hepatitis a constant accompaniment of cholecystitis Surg. Obst. 26: 1918.
- 3) Catell RB. Bening Stricture of the biliary ducts. J.A.M.A. 134: 235: 240 - 1947.
- 4) John T. Reynolds et al. Vernon L. Guynn MD. Cholecystectomy and choledocostomy: The avoidance of Hazards and technique.
- 5) Donalson G.A. Allen AW and Bartlett MK. Post-Operative bile duct stricture their etiology and treatment. New Eng. J. of Med. 254: 50-56-1956. Strohl E L, Bile Leakage, Pathologic effects Surg. Cli. of N. A. 44-1 Feb. 1954.
- 7) Cole Warren MDS. Stricture of the common bile ducts. Surg. Gyn and obst. 82: 104 - 105, 1946.
- 8) Harwell Wilson M.D. Stricture of the common bile ducts Surg. Cli. of N A 1329 - 1329 - 1337 - 5 Oct. 1962.
- 9) J Seiro MDK. Asp MD. Morbidity and mortality in 5420 cases of patients operated on for biliary disease. Int. Surg 45: 3-258 March 1966.
- 10) Lapeyre N C Joyeux R and Carabalona P Spontaneous Biliary gastrointestinal fistula. J Chir. 67: 568-585, 1.951.
- 11) Balfour DC MD and Ross J.W. Post-operative biliary fistula Arch. of Surg. 3: 582, 1921.

- 12) Byrne John J.M.D. Biliary fistulas Am. J. of Surg. 181. August 1953. Hilger Perry Jenkins M.D.
- 13) Gall stone ileus Surg. Cl of N.A. 4: 171-80 Feb. 1961.
- 14) Alex Cobo M.D. Robert C. Hall M.D. Intrahepatic Calculi Arch of Surg. 89: 936-941. December 1964.
- 15) Robert D. Phillips D. Yune Yung. Surgical Helminthiasis of the biliary tract. Annof surg. 152: 905 July 1960.
- 16) Morton C. G.M.D. Ascariasis of the gallblader. Literature and case reported Arch of Surg. 17: 324-1928.
- 17) Aviles J.M.D. The role of ascaris in gallbladder disease. Surg. Gyn. Obst. 27: 459-1918.
- 18) Salmenkivi K. Cholesterolosis of the Gallblader-Surgical consideration Int. Surg. 45: 304-9 March 1966.
- 19) Graman E.A. and Cole W.H. Roetngeneologic examination of the gallbladder Preliminary report of a new method utilizing the intravenous injection of terra-bromphenolthalein. J. Am. Med. Ass. 1924; 82-6613.
- 20) Bertil Boduall M.D.; Computer analysis of postcholecystectomy biliary tract sympyoms Surg. Gyn. Obst 124: 4 April 1967.
- 21) Warren K.W. Veindenheimer M.C. Atanasiades S. Surgical management of the pancreatic cyst Surg. Cl of N A 45: 599-609 Jun. 1963.

