Un nuevo caso de síndrome de pequeña estatura con pulgares y orfejos anchos y carácter hereditario

DR. JAIME HERRERA V. *

En Abril de 1972 consulta en el Departamento de Endocrinología de la Sede Occidente de la Facultad de Medicina una niña de 15 años de edad que presentaba, como signo base de su consulta, su pequeña estatura. Como al examen de ingreso demostrara numerosos signos de semiología genética, es enviada a nuestro Departamento.

A su examen de ingreso llama la atención en ella, además de los signos generales que describiremos a continuación, sus grandes pulgares y primeros orfejos. Llama también la atención la pequeña estatura de la madre que la acompaña. La historia clínica revela un compromiso similar de carácter familiar, sin embargo la primera impresión diagnóstica es de un Síndrome de Rubinstein-Taybi.

Se hace el estudio familiar y nos deja perplejos la gran difusión de la signología de este síndrome en la familia. A continuación describiremos los rasgos y estudios más significativos de cada miembro de esta familia.

Caso Nº 1. S. A. G. Primer hijo. Femenino. 15 años de edad, 135 cms. de estatura, 37 kgrs de peso. Su tamaño por debajo del percentil 3 corresponde a una niña de 9 a 10 años. Bien proporcionada, desarrollo puberal de acuerdo a su edad. Cabeza pequeña. Ojos de abertura palpebral antimongólica, hipertelorismo, epicanthus discreto, nariz algo ganchuda (Fig. 1).

Orejas de implantación baja. Boca de aspecto normal. Paladar discretamente ojival. Cuello corto, hombros anchos, miembros cortos. Braquidactilia y un gran pulgar. Igualmente un gran orfejo mayor con pies muy anchos. La deambulacion es oscilante aunque en forma discreta.

Diagnóstico clínico: Síndrome de Rubinstein.

Exámenes Complementarios. Radiografía de Cráneo: normal. Radiografía de cara: Discreta hipoplasia maxilar

superior. Radiografía de manos: Braquidactilia con un gran pulgar y acortamiento de sus falangetas. Radiografía de Pelvis: Angulo acetabular 45 grados.

Dermatoglifos: Conteo alto (187). Hay figuras anormales en el área tenar y gran número de líneas en esa zona. (24 en 1 cm.). Angulo atd está aumentado llegando a 57 grados en la mano derecha y a 67 grados en la izquierda. Trirradio t en posición t'.

Estudio Psicométrico: C. I. 51 - grado debilidad mental.

Examen oftalmológico: V. OD. 0,5 VOI 0,33. Examen Otorrinológico: Adenoides 2º grado. Audiograma: Hipoacusia bilateral discreta.

Caso Clínico Nº 2. R. A. G. Tercer hijo. Hermano del caso Nº 1. Niño de 8 años de edad, 118 cm. de estatura y 20 kgrs. de peso. Correspondiente a 7 años de edad, bajo percentil 10. Bien proporcionado. Cabeza pequeña. Ojos con hipertelorismo, epicanthus, inserción baja de las orejas, nariz ancha. Boca normal, ligera ojiva palatina. Cuello corto, hipoplasia maxilar discreta. Brazos y piernas levemente más cortos. Manos anchas, dedos cortos y gruesos con un gran pulgar. Pies anchos con un gran orfejo mayor. (Fig. 2). Marcha oscilante. Glifos:

Fig. Nº 1.

* Depto. de Genética, Depto. de Pediatría, Facultad de Medicina Sede Occidente, Hospital San Juan de Dios.

Fig. N° 2

Fig. N° 3

Fig. N° 4

conteo alto. Criptorquidia. Radiografía de cráneo: n/e. Hipoplasia maxilar superior discreta. Radiografía de Manos. Retraso de edad ósea, gran pulgar y aumento de tamaño de la falangeta del primer dedo (Fig. 3). Angulo Acetabulra: 53 grados y 50 grados. C. I. 92. Antecedentes familiares:

Madre: S. G. I. 34 años, 135 cm. 58,5 kgs. Hipertelorismo, braquidactilia y pulgar grande. Marcha algo bamboleante. Tiene 5 hijos

Padre: De los 4 últimos niños. 37 años. 170 cm. y 70 kgs. Sin signos del síndrome.

Padre del primer niño. Sin signos del síndrome.

La genealogía de esta familia nos demuestra una herencia transmitida a través de la madre, ya que la abuelita tiene signos también del síndrome, luego la madre y todos los niños están comprometidos, claro que en escala muy diferente. (Fig. 4). El hermano de la madre, o sea el tío de los niños, también tiene signos parciales del síndrome y éstos han sido transmitidos a su hijo.

La señora S. G. ha tenido 5 hijos en total, los cuales describiremos a continuación:

Primer hijo: S. A. G., corresponde a nuestro primer caso ya descrito.

Segundo hijo: E. A. G., 11 años. 29 kgs., 128 cms. Hipertelorismo, orejas de implantación algo baja. Paladar discretamente ojival. Clifos: asa hipotenar derecha.

Tercer hijo: E. A. G., 9 años, 23 kgs., 123 cms. Hipertelorismo, pulgar ancho. Clifos: exceso de dibujos en área tenar. C. I. 93. Resto normal.

Cuarto hijo: R. A. G. Corresponde a nuestro segundo caso ya descrito.

Quinto hijo: E. A. G., 3 años, 13 kgs., 80 cms. Hipertelorismo. Epicanthus. Orejas algo bajas. Paladar: discreta ojiva. Neurológicamente normal.

Todos estos niños tienen un pulgar más grande y ancho que lo normal. Son muy pequeños para su edad, bajo el percentil 10 y tienen uno u otro signo de este síndrome.

En la figura N° 5 han sido señalados con un trazo oblicuo los parientes con signos parciales, con achurado el niño con signos claros y con cuadrículado la niña con signos más marcados.

COMENTARIO. El estudio genético de esta familia, nos indujo a pensar que estábamos en presencia de un caso muy especial de síndrome de Rubinstein.

Tres hechos llamaron la atención para fundamentar esta opinión. 1.— Que los signos, tanto de nuestra paciente, como de sus familiares no eran tan absolutos como habríamos esperado encontrarlos en el Síndrome de Rubinstein. 2.— Que el nivel intelectual sólo era bajo en la niña S. A. que hizo la primera consulta y no en el resto de sus familiares, lo que hacía perder la relación tamaño y C. I. que es casi un requisito "sine qua non" en dicho Síndrome. 3.— Que la gran difusibilidad de la enfermedad en la familia nos hacía pensar en una herencia de tipo dominante de manifestación irregular o penetrancia variable, cosa jamás descrita en este síndrome, ya que sólo Johnson en 1966 ha descrito un par de hermanos y Geoffrey C. Robinson en 1968 ha descrito un estudio familiar de braquidactilia y anomalías de la cadera que son más bien similares a la enfermedad

Algunos Signos
Muchos "
Enf. Completa

Figura Nº 5.— Genealogía del síndrome

de Perthes y no a la de Rubinstein, ya que estos enfermos no tenían ni la estatura, ni los rasgos faciales, ni el déficit intelectual propios de ella.

En Chile sólo hay dos publicaciones en relación a este síndrome. Una de Goudeau (1), la otra de Macera (2), ambas del año 1970. En ninguna de ellas hacen referencia sus autores a posibles tipos de transmisión hereditaria de sus casos.

En nuestro caso se ve, en cambio, una clara línea de herencia por el lado materno de tres generaciones (Fig. 5). Se presentó este estudio al Congreso de Pediatría, en la Sala de Endocrinología y Genética, en Santiago de Chile, y en la discusión se habló del Síndrome de Robinow (16). Este autor presentó un estudio familiar muy semejante al nuestro, pero, existen diferencias que son muy importantes, como por ejemplo, la estatura normal de los enfermos del doctor Robinow. El nivel intelectual de mis pacientes es superior al del síndrome antes mencionado (90 o más para el nuestro y 40 a 80 para Robinow), con la sola excepción de nuestra paciente. Asimismo estos enfermos no tenían ninguna otra anomalía como criptorquidia, marcha bamboleante o alteraciones en los dermatoglifos, muy comunes en nuestros pacientes. Para mayor claridad, hemos confeccionado una tabla comparativa de los signos de los tres síndromes. (Tabla Nº 1).

TABLA Nº 1

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE SINDROMES DE RUBINSTEIN, ROBINOW Y LOS CASOS PRESENTADOS

Síntomas	Rubinstein	Robinow	N. S. *
R. Mental	++	++	—
R. Pondo Est.	++	—	++
Hipotonía-Hiperreflex.	++	?	+
Microcráneo	++	?	+
Ojos Antimongol.	++	++	++
Epicanth. Hipert.	++	++	++
Estrabismo	+	?	—
Nariz Ganchuda	++	++	++
Orejas bajas	+	?	+
Atrofia Max. sup.	+	?	+
" Max. inf.	+		
Ier. dedo y ortejo grandes	++	++	++
Braquidactilia	++	+	++
Ret. E. Osea	++	?	+
A. Pélvicas	++	—	++
A. vert. y ag. occip.	++	?	—
Marcha bambol.	++	?	+
Dermat. alt.	++	—	++
Herencia	—	+	+

* N. S. = nuestro síndrome.

Recordemos que Rubinstein en su artículo original, en 1963, (12) describe su síndrome como caracterizado por baja estatura, retraso de la maduración ósea, retraso mental global, más acentuado el del lenguaje, hipotonía muscular, hiperreflexia, microcráneo, facie especial con hendiduras palpebrales antimongólicas, nariz picuda, hipoplasia maxilar, estrabismo, epicanthus, hipertelorismo, manos cortas anchas, con pulgares anchos, criptorquidia, pelvis con ángulo acetabular bajo, acampanamiento de los ilíacos. Su herencia podía corresponder a un tipo recesivo o mutación dominante.

Recordemos también la descripción que Robinow hace de su síndrome en 1969 (16) como un cuadro de carácter familiar con un rostro semejante al Rubinstein de cara delgada, con una nariz algo prominente, y aberturas palpebrales ligeramente antimongólicas, con grandes pulgares y primeros orfijos y variados grados de alteraciones de los dedos. Su estatura es normal, el C. I. bajo (40 a 80), sin alteraciones del desarrollo sexual, y escasas alteraciones de los dermatoglifos. (Sólo figuras en hipotenar en 2 casos).

Resumiendo estas signologías descritas y las de nuestros casos y comparándolas creemos tener argumentos suficientes para pensar que estamos ante un síndrome distinto a ambos y que tal vez representan valores intermedios.

RESUMEN

Se presenta el estudio genético de una familia con signos intermedios entre los propios del síndrome de Rubinstein y el síndrome de Robinow. Su línea genética permite calificarla como una herencia de tipo dominante de manifestación irregular o penetración variable a través de tres generaciones por línea materna. Se piensa que constituye un síndrome diferente a los dos mencionados.

SUMMARY

A genetic study of a family with intermedial signs of both Rubinstein and Robinow's Syndrome is presented. Its genetic line allows to qualify it as an inheritance of dominant type of irregular manifestation or variable penetration along three generations by the mother's line. The signology suggests a different Syndrome in relation with the other two.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—Goudeau N. Síndrome de Rubinstein y Taybi. Rev. Chil. Ped. 41: 446-449. Junio 1970.
- 2.—Macera R. Braquidactilia e hiperfalangia hereditarias asociadas probablemente con artrosis secundarias en otras regiones del esqueleto. Bol. Soc. Chil. Reumat. 8: 44-46 Sept-70.
- 3.—Arkless R. An unusual case of brachydactyly. Peripheral dysostosis? Pseudo-pseudo-hypoparathyroidism? Cone epiphyses? Amer. J. Roentgen. 99: 724-35. Mar. 1967.
- 4.—Coffin G. S. Brachydactyly peculiar facies and mental retardation. Amer. J. Dis. Child. 108: 351-9 Oct. 1964.
- 5.—Ernyei S. Craniofacial dysplasia associated with congenital cataract, impairment of hearing and brachydactyly. Amer. J. Ophthal. 62: 697-702, Oct. 1966.
- 6.—Kushnick T. Brachydactyly, facial anomalies and mental retardation. Rubinstein-Taybi syndrome. Amer. J. Dis Child 111: 96-98, 1966.
- 7.—Levy Leblond E. The Rubinstein Taybi syndrome. Arch. Franc. Ped. 25: 523-535. 1969-Excerpt-Med. 22-v 7-1969.
- 8.—Petrocini S. Síndrome di Rubinstein-Taybi. Minerva Pediat. 21: 624-632, 1969.
- 9.—Penrose L. S. Note on dermatoglyphic data in a brachydactylous family. Ann Hum Genet. 29: 383-8 May, 1966.
- 10.—Robinson G. C. Hereditary brachidactyly and hip disease. Unusual radiological and dermatoglyphic findings in a kindred. J. Pediat. 72: 539-43 Apr. 1968.
- 11.—Roy F. H. Ocular manifestations of the Rubinstein-Taybi syndrome Arch. Ophthal. 79:272-278,1968.
- 12.—Rubinstein J. Taybi H. Broad thumbs and toes and facial anomalies. Amer. J. Dis. Child. 105: 588-608, 1963.
- 13.—Sinnott C. Rubinstein-Taybi syndrome. The first case in an African child. Clin Pediat. (Phila) 7: 488-92 Aug-1968.
- 14.—Wilson M. G. Rubinstein-Taybi and D₁ trisomy syndromes. J. Pediat. 73: 404-408, -968.
- 15.—Mc Arthur R. G. Rubinstein-Taybi syndrome. Canad Med. Ass J. 96: 462-466, 1967.
- 16.—Robinow Meinhard. A familial syndrome of Mental Deficiency and Broad Thumbs. Birth Defects. Vol V Nº 2. Feb. 1969.

REFERENCIAS

- 1.— *Thapalyal, L.* Treinta siglos de viruela. *Salud Mundial* 4-7, Octubre, 1972.
- 2.— *Sarton, G.* Montucla: su vida y sus obras. Ensayos de historia de la Ciencia. Biblioteca Uteha, México, 1968.
- 3.— *Voltaire.* Sobre la inoculación de la viruela. XI Carta Filosófica El Ateneo, Buenos Aires, 1965.
- 4.— *Parish, H. J.* Victory with vaccines. E. and S. Livingstone Ltda., Edinburgh and London, 1968.
- 5.— *Encina, A., F.* Historia de Chile. Zig-Zag, Santiago-Chile, 1964.
- 6.— *Ferrer, P. L.* Historia General de la Medicina en Chile. Talca, Chile, 1904.
- 7.— *Laval, E.* Noticias sobre la Medicina en Chile en los siglos XVI, XVII y XVIII. Centro de Investigaciones de Historia de la Medicina, Universidad de Chile, v. 3, 1958.
- 8.— *Grossi, J.* Reseña del progreso médico en Chile. Imprenta la Opinión, Valparaíso, Chile, 1895.
- 9.— *Guzmán, L.* La viruela y la Salud Pública en Chile. *Rev. Méd. Chile* 94: 119, 1966.
- 10.— Organización Panamericana de la Salud, Plan Decenal de Salud para las Américas. Informe Final de la III Reunión Especial de Ministros de Salud de las Américas (Santiago-Chile, 2 - 9 Octubre 1972). Documento Oficial Nº 118 Washington, OPS Enero, 1973.
- 11.— La situación de la viruela. *Crónica de la OMS*, 26: 439, 1972.
- 12.— *Repetto, G. y Mimica, I.* Inmunizaciones en la infancia. Relato oficial Congreso de Pediatría IX Panamericano, II Latinoamericano y IX Colombiano, Bogotá, 1970.
- 13.— *Candau, M. G.* Los 25 años de la OMS: nuevos enfoques para viejos problemas. *Gazeta Org. Pan. Salud* 5/2: 6, 1973.
- 14.— *Candau, M. C.* Algunas reflexiones sobre 25 años de Salud Pública Internacional. *Crónica O. M. S.* 27: 243, 1973.
- 15.— *Erradicación de la viruela.* Informe de un Grupo Científico de la OMS, 1968. Serie de Informes Técnicos Nº 393.
- 16.— *Repetto, G.* Inmunizaciones en la infancia. En: Meneghelli, J. *Pediatría.* Intermédica, Buenos Aires, 1972, v. 1.
- 17.— *Ehregut, E.* Inmunización activa en las enfermedades infecciosas. Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1969.
- 18.— Normas de Supervisión del Crecimiento y Desarrollo Infantil. Dirección General, Depto. Técnico, S. N. S., 1972.
- 19.— *Bellanti, J.* *Immunology.* W. B. Saunders, Co. Philadelphia, 1971.
- 20.— *McNair Scott, Th.* Postinfectious and vaccinal encephalitis. *Med. Clin. North Am.* 51: 761, 1967.
- 21.— *Conybeare, E.* Illness attributed to smallpox vaccination during 1951-60 Issued from the Office of the Ministry of Health. Alexander Fleming House, London, S. F.
- 22.— *Greenburg, M. and Applebaum, E.* Postvaccinal encephalitis Report of 45 cases in New York City. *Am. J. Med. Sci.* 216: 565, 1948.
- 23.— *Larbre, F., Hermier, M., Freycon, F. and Stalin, M.* L'encephalite post-vaccinale Point du vue du clinicien. *Arch. Fr. Pediat* 21: 595, 1964.
- 24.— *Sepúlveda, D.* Vacunación antivariólica y sus complicaciones observadas en el primer mes de la campaña de vacunación masiva de 1950. *Arch. Hosp. R. del Río*, 18: 10, 1950.
- 25.— *Recchione, H., Cassorla, E. y Greiber, H.* Complicaciones neurológicas de la vacuna antivariólica. *Rev. Chile. Pediat.* 31: 11, 1960.
- 26.— *Montecinos, E., Sepúlveda, H. y Horwitz, I.* Cinco casos de encefalitis post vaccinal (Hosp. R. del Río, 1967). No publicado.
- 27.— *Giulio, J., Graig, A., Kempe, H.* Vaccines gangrenosa treated with hyper immune vaccinal gamma globulin. *Pediatrics* 16: 609, 1955.
- 28.— *Bauer, D. J. et al.* Prophylactic treatment of smallpox contacts with N-Methylsatin B-thiomemcarbazon (compound 33T 57 Marboran). *Lancet* 2: 494, 1964.
- 29.— *Kempe, C. H. et al.* The use of Vaccinia Hyper immune Gammaglobulin in the prophylaxis of smallpox. *Bull. WHO* 25: 41, 1961.
- 30.— *Lycke, E. et al.* A case of intruterine vaccinia. *Acta uterine Pathol. Microbiol. Scand.* 57: 287, 1963.
- 31.— *Tucker, S. and Sibson, D. E.* Foetal complications of vaccination in pregnancy. *Brit. Med. J.* 2: 237, 1962.
- 32.— *Repetto, G. y Ortega, E.* Vacuna antivariólica en niños prematuros. *Rev. Chile Pediat.* 23: 360, 1952.
- 33.— *Arriagada, P.* Vacunación antivariólica en el recién nacido. *Rev. Chile. Pediat.* 22: 232, 1951.
- 34.— *Kempe, H. Berenson, A.* Smallpox Immunization in the United States. *J. A. M. A.* 194: 161, 1965.
- 35.— *Kaplan, C.* Vaccines: Present status, suggested use, desirable developments. International conference on the Application of Vaccines, against viral, rickettsial and bacterial disease of man. Washington. Pan American Health Organization, 1971. Scientific Pbl. Nº 226.
- 36.— *Kempe, C. H., Fulginiti, Minamitani, M. and Shinefield, N.* Smallpox vaccination of eczema patients with a strain of attenuated live vaccinia (CVI-78). *Pediatrics* 42: 980, 1938.
- 37.— *American Hospital Association.* National program for the vaccination of hospital workers against smallpox. Chicago. Nov. 17-19, 1965.