

Por : J. L. Ramirez (1) y  
B.A. Barash (2)

## RESUMEN

*La presente investigación anatómica detallada se realizó en dos recién nacidos con trisomía del cromosoma 18. Este estudio mostró que además de las anomalías externas que caracterizan dicho síndrome, existe otro tipo de alteraciones, "Fenotipo Interno", que se identifica solo mediante un cuidadoso estudio anatómico. Dicho estudio reveló igualmente un gran número de malformaciones que afectaban promordialmente derivados mesodérmicos (sistemas cardiovascular, urogenital y músculo-esquelético). Algunas de estas malformaciones corresponden a una diferenciación incompleta, otras indican una diferenciación anormal. Entre estas últimas, varias estructuras "atavísticas" sugieren que uno de los muchos efectos de la trisomía 18, se realiza a través de la depresión de loci, que codifican estructuras filogenéticamente más antiguas, las cuales rara vez aparecen durante el desarrollo embriológico humano. La agrupación de anomalías en ciertas regiones u órganos se discute en términos de "campos morfogénicos" con un fenómeno de umbral asociado. Respuestas precisas a las preguntas de dónde, cuándo y cómo un extracromosoma 18 actúa en el desarrollo embriológico humano, no se pueden dar actualmente. Sin embargo, la trisomía del cromosoma 18 parece ejercer su efecto nocivo a través del desarrollo, incluyendo el período postnatal.*

## INTRODUCCION:

El síndrome de la trisomía 18 fue descubierto independiente, pero simultáneamente por Edwards y cols. (1960) y Patau y cols. (1960). Este síndrome, que se asocia a la presencia de un extracromosoma, el número 18, se caracteriza por un grupo de anomalías que pueden observarse durante el examen externo de un recién nacido afectado. Es así como las anomalías superficiales y algunas viscerales se encuentran ampliamente documentadas en la literatura clínica y en informes de autopsia. Sin embargo, debe destacarse que un estudio morfológico detallado de las variaciones en las estructuras internas, "Fenotipo Interno", no se había efectuado hasta el momento. El propósito de este trabajo fue el de realizar una investigación anatómica detallada de la trisomía del 18, dedicando particular atención a las variaciones en el desarrollo de las vísceras y de los sistemas musculoesquelético, cardiovascular y nervioso. Creemos que este estudio podría ser útil, después de investigar nuevos casos, en el análisis del fenotipo y patogénesis de esta anomalía.

## MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron para la presente investigación los cuerpos de un niño y una niña cuya muerte ocurrió a la edad de 20 y 99 días de nacidos respectivamente. El diagnóstico de trisomía del 18 se hizo previamente a su muerte con base en estudios clínicos, radiológicos y citogenéticos. Ambos cadá-

veres estaban bien preservados por los métodos usuales de conservación; por lo tanto fue posible una disección cuidadosa de las diferentes regiones anatómicas. La terminología anatómica usada en la descripción de los hallazgos se basa en Anson (1966), Gray (1969) y Crelin (1969).

Algunas de las variaciones y anomalías encontradas se ilustran por medio de esquemas o fotos. Los estudios clínicos, radiológicos, citogenéticos como también la medición de las diferentes regiones anatómicas aparecen en otras publicaciones (Barash 1969, Barash y cols. 1970, Ramirez 1971), por lo tanto no se destacan dichos resultados en el presente trabajo.

## RESULTADOS

En las Tablas 1 y 2 se incluye una descripción completa de las variaciones y anomalías encontradas durante el presente estudio.

### Clave para la Tabla 1.

- + = presente
- = ausente
- 0 = no registrado

(1) Profesor, Departamento de Morfología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(2) Estudiante Graduado, Departamento de Zoología, Universidad de Wisconsin, Estados Unidos.

D = derecha

I = izquierda

B = Bilateral

Clave para la Tabla 2.

+ = presente

- = ausente

0 = no registrado

NA = no aplicable

Tabla 1. Variaciones de los músculos, las arterias y los nervios en dos casos de trisomía del 18 estudiados anatómicamente.

## MUSCULOS

## A) MUSCULOS SUPERNUMERARIOS

	C1	C2
1. M. mentohioideo, representado por fascículos extra sobre el músculo milohioideo. Fig. 1	+B	+B
2. M. esternoclavicularis Fig. 2	+D	-
3. M. subclavius posticus.	+D	-
4. M. pectoralis mínimus. Fig. 2	+I	-
5. M. latísimocondíleo.	+D	-
6. M. extensor del dedo medio.	+B	-
7. M. fibulocalcáneo medial.	+B	-
8. M. abductor del quinto hueso metatarsiano.	+B	-
9. M. peroneo del quinto dedo del pie.	-	+I

## B) FASCICULOS EXTRA

10. Del M. digástrico a la apófisis estiloides.	-	+I
11. Del M. esternotiroideo al M. esternohioideo.	+B	-
12. De la clavícula y primera costilla al M. omohioideo. Fig. 3	+I	+B
13. Del M. escaleno anterior a la primera costilla.	-	+B

14. Del borde superior de la 2a. costilla al M. pectoral menor.	0	+I
15. Del 2o. M. intercostal externo a la 4a. costilla.	0	+I
16. De la diáfisis del húmero a la porción larga del M. biceps braquial.	+I	-
17. Del cartílago de la 6a. costilla a la fascia transversalis subyacente.	-	+D
18. Del M. braquial anterior al M. pronador redondo u otros músculos del antebrazo.	+I	+B
19. Del M. cubital anterior y M. flexor común superficial de los dedos al M. abductor del dedo meñique. Fig. 4	+D	+B
20. Del lig. anular anterior del carpo o del lado radial de la extremidad inferior del antebrazo al M. abductor del dedo meñique. Fig. 4	+B	+I
21. Del M. aductor menor al M. obturador externo.	+I	-
22. Del M. semimembranoso al condilo medial de la tibia.	+I	-
23. De la porción larga del M. biceps sural al M. semitendinoso.	-	+D
24. Del tercio inferior de la tibia al tendón del M. extensor propio del primer dedo del pie.	-	+D
25. Del M. pedio al segundo dedo del pie.	+D	-

## C) MUSCULOS AUSENTES

26. M. superciliar.	-	+B
27. M. cigomático menor.	-	+B
28. M. estilogloso.	-	+I
29. M. estilohioideo. Fig. 1	-	+I
30. M. serrato posteroinferior.	-	+B
31. M. subclavio.	+B	-
32. M. triangular del esternón. Fig. 5	-	+B

33.	M. intercostales interno y externo en el espacio intercostal No. 11.	0	+I
34.	M. psoas menor.	+B	+B
35.	M. gémino superior.	+B	+B
36.	M. palmar menor.	+B	+B
37.	M. palmar cutáneo.	-	+B
38.	M. abductor corto del pulgar.	+D	+D
39.	M. flexor corto del pulgar.	+D	+D
40.	M. oponente del pulgar.	+D	-
41.	M. cuarto lumbrical.	-	+I

D) *AUSENCIA DE ALGUNOS FASCICULOS*

42.	Porción alar del M. transverso de la nariz.	-	+B
43.	Del M. angular del omoplato.	+B	+B
44.	Fascículo del pectoral menor a la 5a. costilla.	-	+I
45.	Porción clavicular del pectoral mayor. Fig. 2	+B	-
46.	Porción olecraniana del cubital anterior.	+D	-
47.	Tendón para el dedo meñique del M. extensor común de los dedos.	+D	+B

E) *DUPLICACION DE TENDONES MUSCULARES*

48.	M. estilohioideo en su inserción.	+B	-
49.	M. genihioideo.	+B	-
50.	M. extensor propio del dedo meñique. Fig. 6	+D	+B
51.	M. abductor largo del pulgar.	+I	+I
52.	M. extensor corto del pulgar.	+D	+I
53.	M. extensor largo del pulgar.	+I	-
54.	M. extensor propio del índice.	+D	-
55.	M. peroneo lateral corto.	+I	-

F) *FUSION DE MASAS MUSCULARES*

56.	M. auricular posterior y vientre occipital del M. occipitofrontal.	-	+B
57.	Porción orbital del M. orbicular de los párpados y vientre frontal del M. occipitofrontal.	-	+B
58.	Ms. elevador común del labio superior y del ala de la nariz y el elevador propio del labio superior.	-	+B
59.	Ms. risorio y cutáneo del cuello.	-	+B
60.	Ms. triangular de los labios, cuadrado de la barba y borla de la barba.	+B	+B
61.	Fs. profundas del M. masetero, los dos fascículos del M. pterigoideo externo y el M. temporal.	0	+B
62.	M. estilogloso y M. estilohioideo.	-	+D
63.	Ms. escaleno medio y escaleno posterior en su origen.	-	+B
64.	M. escaleno medio y Fs. del M. angular del omoplato.	+B	-
65.	Ms. iliocostal, dorsal largo y porción interna del dorsal ancho.	+B	+B
66.	Ms. esplenio de la cabeza y esplenio del cuello.	+B	-
67.	Ms. recto posterior mayor y recto posterior menor.	-	+B
68.	Las fs. lumbares del diafragma y el M. psoas mayor.	-	+I
69.	Ms. romboides mayor y romboides menor.	+B	+B
70.	Ms. redondo mayor y dorsal ancho.	+B	-
71.	Ms. deltoides y braquial anterior.	-	+D
72.	Dos porciones del M. biceps braquial.	+I	-
73.	Tendón para el 5o. dedo del M. flexor común superficial y el flexor común profundo.	-	+B

74.	Ms. braquial anterior y supinador largo.	-	+D	H)	<i>FALTA DE DESARROLLO DE LAS ESTRUCTURAS TENDINOSAS</i>		
75.	Ms. primer y segundo radial externos.	+B	+B		92.	Tendón intermedio del M. digástrico. Fig. 1	- +I
76.	Ms. abductor largo del pulgar, extensor corto del pulgar y extensor largo del pulgar.	+D	+D		93.	Rafé medio del M. milohioideo. Fig. 1	- +
77.	Ms. oponente y flexor corto del pulgar.	-	+I		94.	Tendón intermedio del M. omohioideo. Fig. 3	0 +B
78.	Ms. extensor propio del meñique y extensor común de los dedos.	+I	-		95.	Ligamento arqueado medio del diafragma. Fig. 8	- +I
79.	Ms. obturador interno y gémimo inferior.	-	+D		96.	Inscripciones tendinosas del M. recto anterior del abdomen. Fig. 2	+B +B
80.	Ms. aductor mediano y aductor mayor.	+B	-	I)	<i>RELACIONES ANORMALES DE LOS MUSCULOS CON OTRAS ESTRUCTURAS</i>		
81.	Ms. glúteo mayor y semitendinoso.	+B	-		97.	Vientre posterior del M. digástrico con la arteria carótida externa. Fig. 1	0 +I
82.	Ms. extensor común de los dedos del pié y peroneo anterior.	+B	-		98.	Tendones 2o., 3o. y 4o. del extensor común de los dedos con las falanges proximales. Fig. 6	+B +B
83.	Ms. interóseos dorsales.	+B	-		99.	Posición premaleolar de los Ms. peroneos laterales largo y corto.	- +B
G)	<i>ALTERACION EN EL TAMAÑO Y FORMA DE LOS MUSCULOS</i>			J)	<i>DESPLAZAMIENTO DE LA INSERCIÓN MUSCULAR</i>		
84.	M. occipitofrontal, el vientre posterior más ancho que el vientre anterior.	-	+B		100.	M. palmar mayor insertado en el ligamento anular anterior del carpo.	- +D
85.	M. orbicular de los párpados, porción palpebral de gran espesor.	-	+B		101.	M. extensor común de los dedos insertado en la superficie dorsal interna de la 2a., 3a. y 4a. articulaciones metacarpofalángicas. Fig. 6	+B +B
86.	Falta de desarrollo de los músculos de la boca.	-	+B		102.	M. extensor propio del dedo meñique.	+B +B
87.	Mayor desarrollo del vientre anterior del músculo digástrico. Fig. 1	+B	+B		103.	M. abductor largo del pulgar.	+I +B
88.	Falta de desarrollo de los músculos subcostales.	0	+B		104.	M. extensor corto del pulgar.	+I +I
89.	Defectos musculares del diafragma. Figs. 7 y 8	+I	+B		105.	M. piramidal.	+B -
90.	Falta de diferenciación del tendón central del diafragma. Fig. 8	-	+		106.	M. peroneo anterior.	+I +B
91.	Falta de desarrollo del tendón para el quinto artejo del flexor corto de los dedos.	+B	+B		107.	M. tibial posterior.	+B -

K) *MAYOR EXTENSION EN SUS INSERCIONES*

108. M. supinador largo en su origen.	+I	+B
109. M. pronador cuadrado.	+B	+B
110. M. extensor largo del pulgar.	+D	-
111. M. cuadrado crural.	+D	-
112. M. obturador externo.	+D	+
113. M. extensor largo del pulgar en el dorso de la primera falange.	-	+D
114. M. flexor largo del pulgar.	+D	-
115. Ms. lumbricales.	+B	-
116. M. esternohioideo.	+B	-

**ARTERIAS**A) *VARIACIONES EN ORIGEN*

1. La arteria tiroidea superior se origina de la carótida primitiva.	-	+D
2. La arteria diafragmática inferior se origina del tronco celíaco. Fig. 9	-	+I
3. La arteria pancreática dorsal se origina del tronco celíaco.	-	+
4. El origen de la arteria mesentérica superior muy cerca del origen del tronco celíaco. Fig. 9	-	+
5. Orden anormal en el origen de las arterias renales y mesentérica inferior.	+B	-
6. La arteria ileocólica se origina de la mesentérica superior en un tronco común con la arteria cólica derecha.	-	+
7. La arteria cólica derecha se origina como una rama de la arteria cólica media.	+	-

*VARIACIONES EN NUMERO*

8. Ausencia de la arteria torácica superior.	+I	-
9. Ausencia de la arteria torácica lateral.	+I	-

10. Número anormal de arterias intercostales posteriores.	+B	+B
11. Arterias renales supernumerarias (arts. polares).	+B	+I
12. Ausencia de la arteria umbilical.	+I	-
13. Ausencia de la arteria suprarrenal media.	-	+I

**NERVIOS**A) *VARIACION EN NUMERO*

1. Ausencia del nervio para el vientre anterior del M. digástrico (rama del nervio dentario inferior).	-	+B
2. Ausencia del nervio estilohioideo rama del n. facial.	+B	+D
3. Ausencia del nervio braquial cutáneo interno.	-	+B
4. Rama extra del nervio subclavio para el M. pectoral menor.	-	+I
5. Ausencia del nervio ilioinguinal.	-	+B

B) *VARIACION EN ESTRUCTURA*

6. Los nervios axilar, toracodorsal, subescapular superior e inferior del plexo axilar, se originaban en un tronco común.	-	+B
7. El nervio peroneo profundo tiene menor calibre que su homólogo del lado opuesto.	-	+D

Tabla 2. Hallazgos anormales en dos casos de trisomía 18 estudiados anatómicamente.

**ESTRUCTURA**A) *CUELLO*

	C1	C2
1. Presencia de lóbulo accesorio en el tiroides.	-	+
2. El timo ocupa una posición cervicotorácica.	+	+

B) *TORAX*

3.	Anormalidades en el tamaño, forma, osificación y segmentación del esternón. Figs. 10 y 11	+	+
4.	Xifisternon alargado y bífido. Figs. 10 y 11	-	+
5.	Anormalidades en el tamaño, forma, distribución y unión de las costillas al esternón. Figs. 10 y 11	+	+

#### C) SISTEMA CARDIOPULMONAR

6.	Aumento en el tamaño del ventrículo y aurícula derechos.	+	+
7.	Permeabilidad del foramen oval. Fig. 12	+	+
8.	Defecto del septo interventricular.	+	+
9.	Válvula pulmonar bicúspide. Fig. 13	+	+
10.	Persistencia del conducto arterioso. Fig. 14	+	+
11.	Fisuras y lóbulos accesorios en el pulmón. Fig. 15	-	+

#### D) SISTEMA DIGESTIVO

12.	Protuberancias aberrantes en la cara diafragmática del hígado. Fig. 16	+	+
13.	No demarcación del lóbulo cuadrado del hígado.	-	+
14.	Fisuras accesorias en la superficie visceral del hígado.	+	+
15.	Falta de desarrollo del epiplón mayor.	+	-
16.	Presencia de una banda mesentérica del duodeno al ciego.	+	-
17.	Presencia de divertículo de Meckel.	+	-
18.	Ciego y apéndice situados en el cuadrante superior derecho del abdomen.	+	-
19.	Ausencia de tenia coli.	+	+
20.	Hernia inguinal derecha.		

#### E) SISTEMA UROGENITAL

21.	Riñón en herradura.	+	-
22.	Riñón derecho rotado posteriormente. Fig. 17.	-	+
23.	Estenosis del ureter en la unión con la pelvis renal.	0	+
24.	Anormalidad en el origen y trayecto del ureter.	+	-
25.	Anormalidad en el origen, tamaño y trayecto de las arterias renales.	+	-
26.	Hipoplasia del ovario.	+	NA
27.	Ausencia de vesículas seminales y conductos eyaculadores.	NA	+
28.	Ausencia de utrículo prostático.	NA	+
29.	Persistencia de los conductos paramesonéfricos. Fig. 18	-	+

#### Discusión:

Solamente dos casos de trisomía del 18 se han estudiado desde el punto de vista anatómico hasta el momento. Hallazgos similares en ambos conducen a idénticas consideraciones patogénicas. Las anomalías musculares y viscerales encontradas en este estudio fueron numerosas. Por otra parte, las anomalías de los vasos sanguíneos y nervios fueron menos comunes. Varios defectos observados representan diferenciación anormal, en la cual los mecanismos patogénicos posiblemente actúan a nivel de células y tejidos. A dichos niveles los movimientos de células y primordios pueden prevenirse, su interacción puede alterarse o su crecimiento puede inhibirse.

Con respecto a las numerosas anomalías en el desarrollo de la musculatura, la ausencia completa (aplasias) de ciertos músculos, como también el desarrollo incompleto de otros (hipoplasias), podrían representar un retardo en el desarrollo normal, una disminución en la rata de crecimiento y/o una división celular anormalmente lenta. Algunos músculos mostraron relaciones o inserciones anormales, otros presentaron fascículos extras o fueron músculos supernumerarios no hallados comunmente en seres humanos. Estas últimas anomalías parecen simular condiciones halladas normalmente en primates inferiores (Arey 1966), lo cual podría sugerir cierta "tendencia atavística" durante el desarrollo de algunas masas musculares. Para explicar estos posibles atavis-

mos, Barash Y col. (1970) sugieren que el extracromosoma 18 podría causar una derrepresión de loci que normalmente se reprimen durante el desarrollo embriológico humano. La severidad de los defectos musculares fue variable; sin embargo, en ambos casos regiones idénticas estuvieron igualmente afectadas. Pueden citarse algunos músculos de la cara y del cuello (derivados del primero y segundo arcos branquiales); algunos músculos de las manos (región tenar y superficie dorsal de ambas manos) y el diafragma.

Se observaron pocas anomalías de los vasos sanguíneos. Sin embargo fue posible apreciar ciertas variaciones en el origen y número de ciertas ramas de la aorta torácica y abdominal. El hallazgo más notable fue la disminución en el número y calibre de las arterias intercostales posteriores. Aunque esta variación es común en la población normal, indica una falla de la red vascular primitiva para iniciar el desarrollo normal de estos vasos. Según Arey (1966), la formación de los canales definitivos normales a partir de la red vascular primitiva se debe a una combinación de patrones morfogénicos heredados y factores hemodinámicos. Lo anterior origina la pregunta de si un efecto primario de la trisomía es el responsable directo de las variaciones en origen, número y tamaño de los vasos sanguíneos o si por el contrario estas variaciones son únicamente debidas a factores hemodinámicos anormales originados en las áreas que se están diferenciando defectuosamente.

El sistema nervioso periférico mostró solamente variaciones menores representadas por ausencia de algunos nervios o cambios estructurales en algunas ramas del plejo braquial. Sólo la ausencia del nervio estilohioideo fue común a ambos casos. Es interesante anotar que ningún músculo estaba inervado anormalmente. En el estudio del sistema nervioso central se observó la ausencia del cuerpo caloso en los dos casos. Este hallazgo ha sido previamente discutido en estudios anatomopatológicos de trisomía del 18 y constituye una de las pocas anomalías halladas con relativa frecuencia en dicho sistema.

Las anomalías de la caja torácica incluyeron una notable variación en el tamaño, forma y estructura del esternón y las costillas. Según Patten (1968), la formación del esternón se inicia hacia la sexta semana del desarrollo embrionario, como un par de barras mesenquimatosas que se sitúan paramedialmente. Luego se transforman en precartilago, convergen hacia la línea media y empiezan a fusionarse una con otra en dirección cefalocaudal. Al mismo tiempo los cartílagos costales se extienden desde las vértebras hacia el esternón en formación. Un retardo durante estas etapas del desarrollo podría explicar el xifistemon bífido, y la falla de algunos cartílagos costales para unirse al esternón.

Las anomalías viscerales afectaban principalmente los sistemas cardiopulmonar y urogenital. Anomalías cardíacas son comunes en la trisomía del 18. Las variedades de defectos vistos en los dos casos, han sido previamente registrados en la literatura clínica. Defectos del septo interventricular y persistencia del conducto arterioso son malformaciones que se encuentran en un 50o/o o más de pacientes con trisomía

18. Defectos del septo interauricular y de las válvulas aórtica y/o pulmonar bicúspides ocurren de un 10o/o a un 50o/o de los casos (Warkany y cols. 1966, y Smith 1970). Lobulación anormal del pulmón como se observa en uno de los casos, se ha reportado en 9 de 84 casos, (Warkany y cols. 1966).

Una gran variedad de malformaciones del aparato gastrointestinal han sido observadas en estudios anatomopatológicos previos. Varias de estas anomalías fueron observadas en nuestro estudio anatómico. Un hallazgo interesante no publicado anteriormente fue la ausencia de tenia coli en ambos casos.

Las malformaciones del sistema urogenital fueron notorias: el riñón en herradura y la rotación posterior del mismo observadas en este estudio, son anomalías probablemente debidas a alteraciones en el ascenso del riñón desde la pelvis. Tales defectos estuvieron asociados con aplasias de varios músculos de la región tenar y antebrazo. Esta es una interesante relación en el desarrollo embriológico notada experimentalmente por Lash (1964) y clínicamente por Dieker y Opitz (1969) y Barash y cols (1970). Sin embargo, deben realizarse futuros estudios para documentar más exactamente la relación embriológica existente entre el metanefros y los primordios de extremidades superiores.

La persistencia de los conductos paramesonéfricos (cond. de Muller), la agenesia de vesículas seminales, conducto eyaculador y utrículo prostático son hallazgos que no se han descrito previamente en la trisomía 18.

Con base en todo lo anterior, podemos concluir que ciertos defectos observados en este estudio aparentemente representan un crecimiento anormal o un retardo en el crecimiento, lo cual se encuentra frecuentemente en embriones defectuosos y en recién nacidos con trisomía 18. Se ha sugerido que la base para dicho retardo es un número de células por debajo de lo normal en varios órganos (Naeye 1967). Además la diferenciación de los tejidos parece estar retardada (Gruenwald 1966), o el crecimiento puede ser inhibido en un órgano particular durante una etapa determinada. En los dos casos estudiados el crecimiento del septo interauricular fue inadecuado o incompleto y como consecuencia se produjo una persistencia del foramen ovale.

Falla en la degeneración "normal" fue otro de los mecanismos embriológicos anormales que presumiblemente ocurrieron. Algunos vestigios embriológicos que representan restos de tejidos u órganos que degeneran normalmente durante el desarrollo, se han observado en la trisomía del 18. La persistencia del conducto arterioso, divertículo de Meckel y conductos paramesonéfricos en los casos estudiados, ilustran lo anterior. La falla en la degeneración de los conductos paramesonéfricos pudo deberse a modificación de la interacción gonadoductal. Jost (1965) ha presentado evidencias de una secreción reguladora que se produce en el testículo embrionario y que induce degeneración de los conductos parame-

sonéfricos. Según el mismo autor, los testículos también producen una sustancia diferente que es responsable de la diferenciación y el crecimiento de los conductos mesonéfricos (o de Wolf) y en parte de la diferenciación de las vesículas seminales o conductos eyaculadores. Teniendo en cuenta que los órganos sexuales durante el período de indiferenciación sexual sólo son susceptibles a la acción de las hormonas por un tiempo limitado (Saxén y Rapola 1969), la agenesia de vesículas seminales y conductos eyaculadores puede deberse a una falla de esta interacción testículo-ductal.

Debe destacarse que todas las variaciones anatómicas observadas en los dos casos estudiados pueden ser halladas en la población normal y muchas de ellas ocurren con una frecuencia conocida. Sin embargo la probabilidad de que todas estas anomalías (debidas a diferentes causas) se reúnan por azar en el mismo organismo es absurdamente pequeña. Debe concluirse entonces, que todas las anomalías observadas en este estudio representan manifestaciones (pleiotrópicas) de la trisomía del 18.

La patogénesis de las malformaciones presentes en la trisomía del 18, permanece aún oscura. Hasta el momento no existe una investigación detallada del efecto que sobre un organismo vertebrado ocasiona una trisomía total o parcial. A través de investigaciones anatómicas y embriológicas podría sugerirse, en base a un modelo de pleiotropismo, hipótesis generales del efecto causado por la trisomía durante la ontogenia. Tales hipótesis tendrían mayor base si se hallase un tipo de pleiotropismo similar o idéntico en la trisomía D1 y en el mongolismo.

Un modelo de pleiotropismo ha sido sugerido para la trisomía del 18 (Barash y cols. 1970); sin embargo se requiere mayor correlación clínica y anatómica para confirmar o descartar la hipótesis. Dicho modelo que se basa en observaciones clínicas (Patau comunicación personal Barash 1969) apoyadas en pruebas estadísticas apropiadas, muestra que en la trisomía del 18 la presencia de una determinada malformación rara vez está significativamente correlacionada con la presencia de otra. Pruebas muy simples de correlación efectuadas por Barash (1969), como también los métodos más sofisticados (Trisomy index) de Patau, incluyen primordialmente anomalías mayores de diferentes órganos y regiones y rara vez anomalías menores situadas contiguamente. Cuando se estudian estas últimas se adquiere una impresión diferente (Opitz y cols. 1969, Barash y cols. 1970, Ramírez 1970) de que su presencia está altamente correlacionada en lo que se podrían llamar "campos morfogénicos"; i.e. tejidos y regiones anatómicas vecinas o relacionadas embriológicamente en donde se encuentra una agrupación de anomalías. En parte, algunas de las anomalías en un "campo morfogénico" pueden ser secundarias en el sentido de que ellas son los efectos de un defecto básico en el desarrollo de un órgano o región anatómica. En el mongolismo el quinto dedo de la mano es un ejemplo de un campo morfogénico. La desviación medial o lateral de dicho dedo (clinodactilia), disminución en longitud y ausencia de un pliegue de flexión, frecuentemente considerados por los

clínicos como tres defectos aparentemente no relacionados, están en realidad muy relacionados en base a la hipoplasia de la segunda falange. La hipoplasia afecta el hueso completamente pero más severamente su parte medial, se produce como consecuencia una configuración en cuña de la segunda falange, que trae como resultado la desviación del dedo. Si la hipoplasia de este hueso es muy severa el dedo será demasiado corto para adquirir un segundo pliegue de flexión durante la vida fetal.

Algunas de las anomalías observadas en éste y otros estudios pueden considerarse como campos morfogénicos: las anomalías de las orejas, de la cara, de los músculos anteriores del cuello, defectos del músculo pectoral y antebrazo, defectos osteomusculares del antebrazo y dedo pulgar, anomalías cardíacas, malformaciones del riñón y vasos renales, la hipoplasia de los pulpejos de los dedos, uñas y dermatoglifos, etc..

Asociado con el "efecto morfogénico" de la trisomía puede haber un "fenómeno de umbral" el cual hace que el mismo campo morfogénico no esté afectado en todos los casos (Ramírez 1973). Este fenómeno se presume que esté determinado por la interacción de los loci trisómicos o de éstos con el resto del genoma y factores ambientales.

Se requiere mucho más estudio para determinar el número total de campos morfogénicos que pueden ocurrir y el tipo de efecto genético que éstos podrían representar. Aun no se sabe cuantas de las anomalías componentes de la trisomía del 18 representan o son parte de un defecto en un determinado campo y si algunas de ellas podrían ser anomalías que difieren fundamentalmente de dicho defecto con respecto a mecanismos genéticos y ontogénicos.

Por último debe anotarse que la trisomía del 18 ejerce sus efectos aun desde la sexta semana del desarrollo embriológico (ej. falla en el cierre del septo interventricular) y continúa a través de la embriogénesis, período fetal y período postnatal (ej. falla en la oclusión del conducto arterioso).

La gran variabilidad de sistemas y áreas afectadas, naturaleza, severidad y sincronización de ciertas anomalías halladas en nuestro estudio está de acuerdo con el amplio grado de variaciones y malformaciones registradas previamente en estudios clínicos de trisomía del 18. Aparentemente el imbalance que resulta de la condición trisómica puede manifestarse de muchas maneras. Posiblemente un grupo particular de anomalías presentes en un caso dado, no sólo depende de la cantidad y constitución genética del material trisómico, sino también del resto del genoma del feto y las condiciones ambientales del útero en el cual se está desarrollando.

## AGRADECIMIENTOS

Esta investigación se inició cuando el autor principal era becario de la Fundación Ford y National Foundation—March of Dimes en el Departamento de genética de la Universidad de Wisconsin. Se agradece a estas entidades la financiación de este estudio y a los doctores J. M. Opitz y L. Freedman su valiosa cooperación.

## BIBLIOGRAFIA

- Anson, B. J.: *Human Anatomy*, New York, Mc Graw-Hill, Blakiston, 1966.
- Arey, L. B.: *Developmental Anatomy*, Philadelphia, 7th Ed. W. B. Saunders, co., 1966.
- Barash, B. A.: *Anatomical Anomalies Associated with 18 Trisomy*. Thesis, University of Wisconsin, 1969.
- Freedman, L. & Opitz, J. M.: *Anatomic Studies the 18 Trisomy Syndrome*. Birth Defects Original Articles Series, VI/4, 1970.
- Crelin, E. S.: *Anatomy of the New Born*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1969.
- Dieker, H. & Opitz, J. M.: *Associated Acral and Renal Malformations*. Birth Defects Original Articles Series, V/2, 1969.
- Edwards, J. H., Hamden, D. G., Cameron, A. H., Crosse, V. M. & Wolff, O. H.: "A New Trisomic Syndrome". *Lancet*. 1:787, 1960.
- Gray, H.: *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia, C. M. Gross, Ed. Lea & Febiger, 1969.
- Gruenwald, P.: "Mechanims of the Abnormal Embrionic Development". *Clin. Obstet. Gynec.* 9:598-607, 1966.
- Jost, A.: *Gonadal Hormones in Sex Differentiation of the Mammalian Fetus in: Organogenesis*, New York, Holt, Rinehart & Winston, 1965.
- Lash, J. W.: "Normal Embryology and Teratogenesis". *Am J. Obstet. Gyn.* 90:1193-1207, 1964.
- Naeye, R. L.: "Prenatal Organ and Cellular Growth with Various Chromosomal disorders". *Biol. Neonat.* 11:248, 1967.
- Opitz, J. M. Hermann, J. & Dieker, H.: *The Study of Malformations Syndromes in Man*. Birth Defects Original Articles Series, V/2:1-10, 1969.
- Patau, K.: Comunicación Personal con Opitz, J. M., 1970.
- Smith, D. W., Therman, E, Inhorn, S. L. & Wagner, H. P.: "Multiple Congenital Anomalies Caused by an Extrachromosome". *Lancet*, 1:790, 1960.
- Patten, B.: *Human Embryology*, New York, 3th Ed. Mc Graw-Hill Book Co, 1968.
- Ramírez, J. L.: *An Anatomical Study of the 18-Trisomy Syndrome*. Thesis, University of Wisconsin, 1970.
- Anatomical and Clinical Studies of the 18-Trisomy Syndrome (en preparación para publicar), 1973.
- Saxén, L. & Rapola, J.: *Congenital Defects*, New York, Rinehart & Winston, 1969.
- Smith, D. W.: *Recognizable Patterns of Human Malformations; In: Mayor Problems in Clinical Pediatrics*, Philadelphia, A. J. Schaffer, Ed. W. B. Saunders, Co., 1970.
- Warkany, J.: Passarge, E. & Smith, L. B. "Congenital Malformations in Autosomal Trisomy Syndromes". *Am. J. Dis. Child.* 112:502-517, 1966.

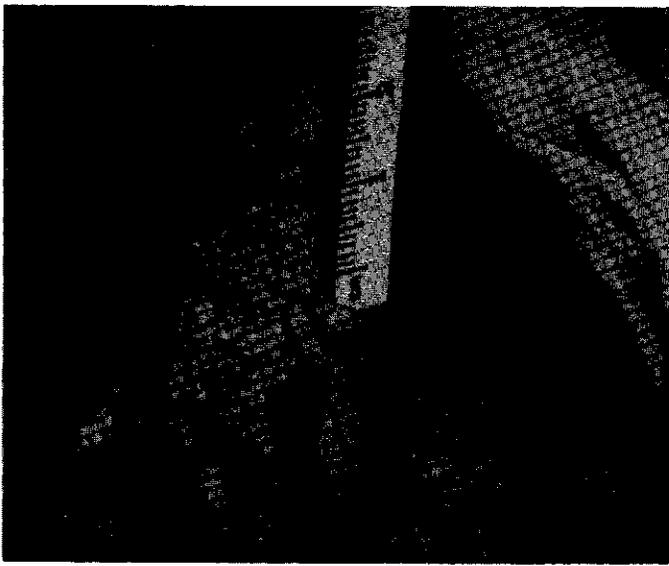


Fig. 1

Vista anterolateral izquierda de la musculatura del cuello. (caso No. 2). Fascículos extra sobre el músculo milohioideo. (M. mentohioideo). 2) Vientre anterior del músculo digástrico muy amplio (note al ausencia del tendón intermedio y del M. estilohioideo). 3) Vientre posterior del M. digástrico. 4) Carótida externa izquierda (note las relaciones con el vientre posterior del M. digástrico). 5) Ms. infrahioideos.

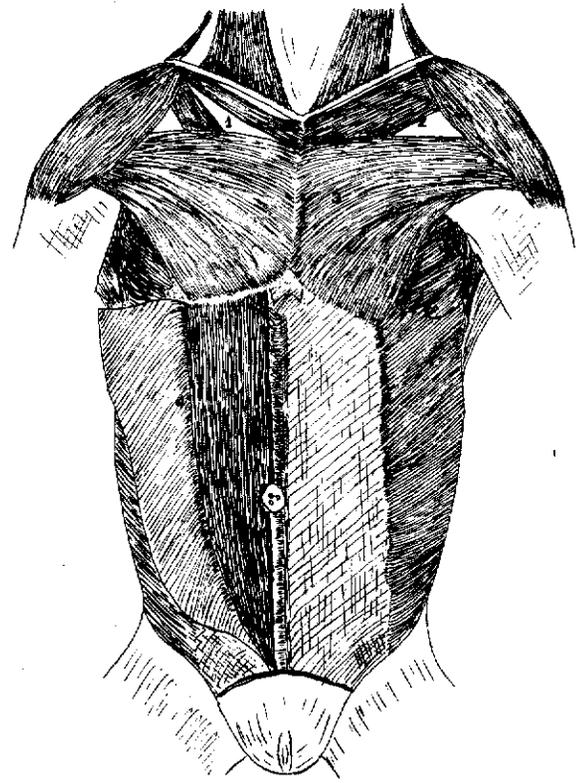


Fig. 2

Vista anterior del tórax y abdomen (caso No. 1). 1) M. esternocleidomastoides. 2) M. pectoralis minimus. 3) M. pectoralis major. 4) M. recto anterior del abdomen y su vaina (note la ausencia de las inscripciones tendinosas de este músculo).

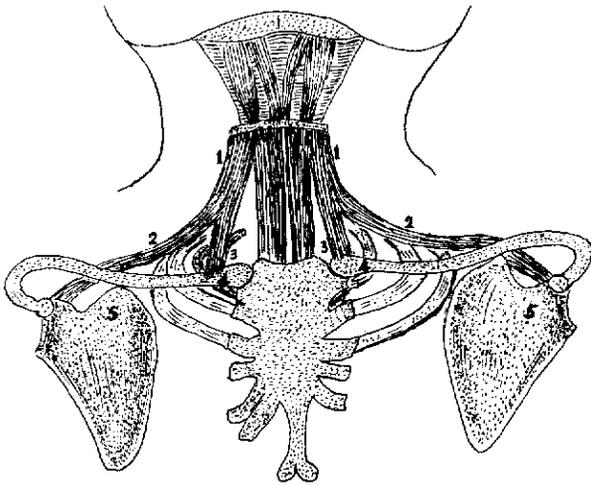


Fig. 3

Musculatura anterior del cuello (caso No. 2) Vientre superior del M. omohioideo. 2) Vientre inferior del M. omohioideo. 3) Fascículos extra provenientes de 4) clavícula y primera costilla. 5) Omoplato.



Fig. 4

Vista anterior del antebrazo izquierdo (caso No. 2) 1) M. cubital anterior. 2) M. flexor común superficial de los dedos. 3) M. abductor del dedo meñique. 4) Ligamento anterior del carpo. 5) Fascículos extra provenientes de 1, 2 y 4 que se unen al M. abductor del dedo meñique.

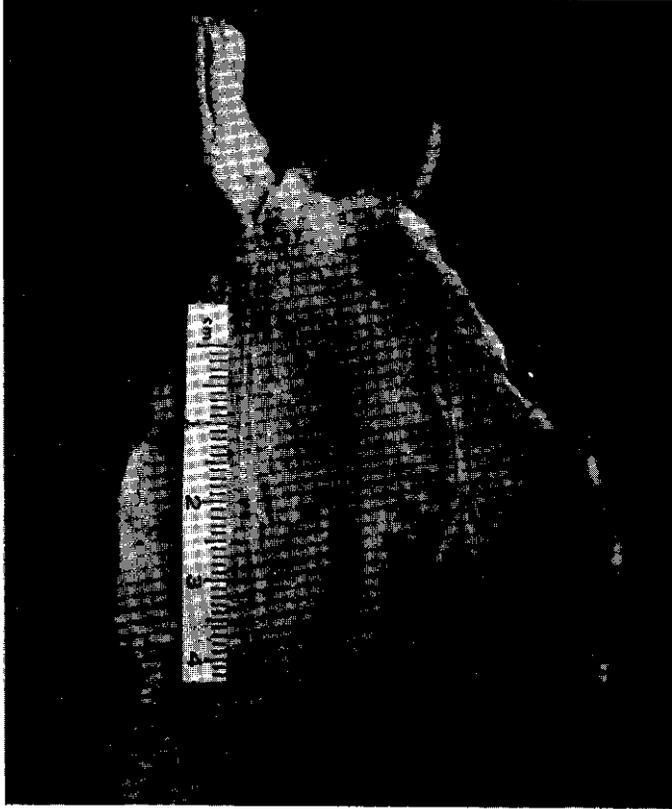


Fig. 5

Cara posterior de la pared anterior del tórax (caso No. 2). 1) Cuerpo del esternón. 2) Xifisternón bifido (note la ausencia del M. triangular del esternón). 3) Manubrio esternal. 4) M. recto anterior del abdomen.



Fig. 6

Superficie dorsal de la mano derecha (caso No. 2). 1) M. extensor del dedo meñique (note la duplicación e inserción de sus tendones). 2) M. extensor común de los dedos (note la inserción a nivel de la cara dorsomedial de la 2a, 3a y 4a articulación metacarpofalángica).

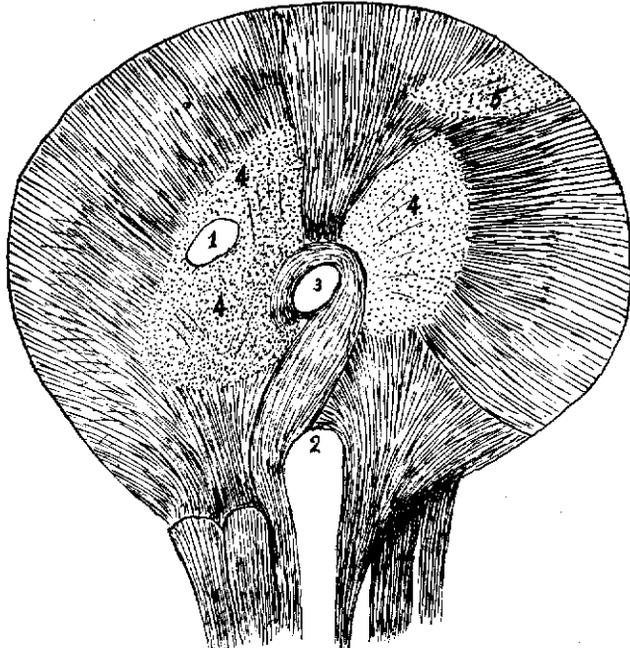


Fig. 7

Cara inferior del diafragma (caso No. 1) 1) Orificio de la vena cava inferior. 2) Orificio de la aorta. 3) Hiatus esofágico. 4) Tendón central. 5) Areas de deficiencia muscular.

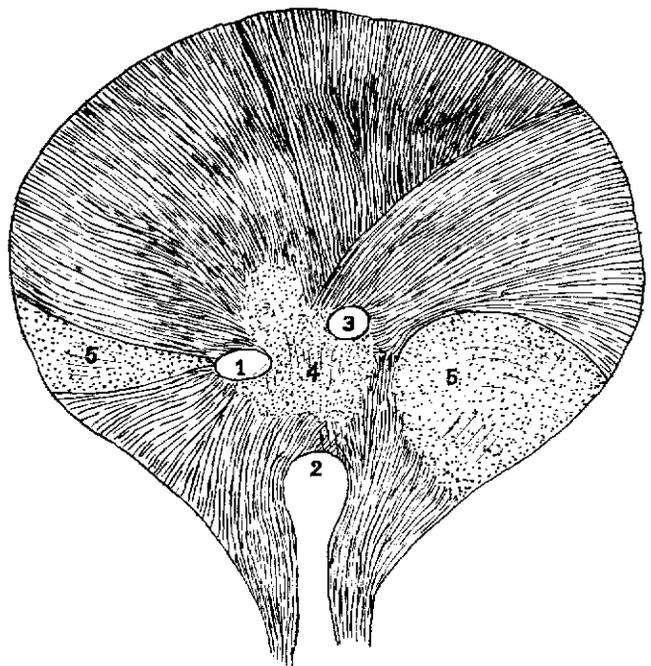


Fig. 8

Cara inferior del diafragma (caso No. 2). 1) Orificio de la vena cava inferior, 2) Orificio de la aorta. 3) Hiatus esofágico. 4) Tendón central (note su desarrollo deficiente). 5) Area de deficiencia muscular. 6) M. psoas mayor (note la ausencia del ligamento arqueado interno).

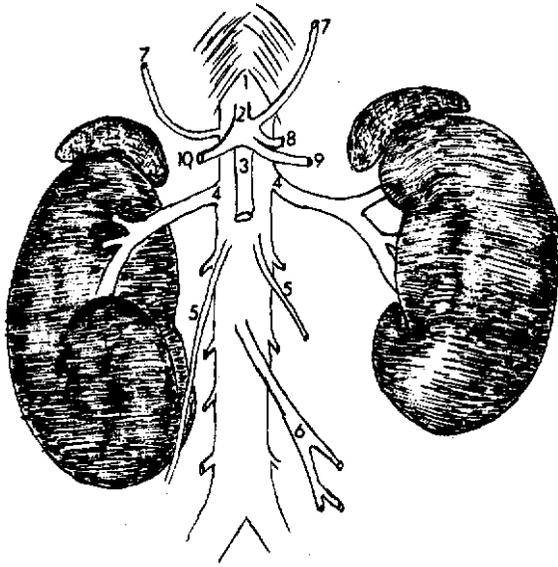


Fig. 9

Aorta abdominal y sus ramas (caso No. 2). 1) Aorta. 2) Tronco celiaco. 3) Art. mesentérica superior (note su origen muy cercano al del tronco celiaco). 4) Arts. renales. 5) Arts. espermáticas. 6) Art. mesentérica inferior. 7) Arts. diafragmáticas inferiores derecha e izquierda (note la variación en origen de la Art. diafragmática inferior izquierda). 8) Art. gástrica izquierda. 9) Art. esplénica. 10) Art. hepática. 11) Note la rotación anterior del hilio renal derecho.



Fig. 10

Cara posterior del esternón y las costillas (caso No. 2). 1) Manubrio. 2) Cuerpo (note los centros de osificación). 3) Xifisternón bífido. 4) Costillas 1a y 2a (note la fusión de los cartílagos al lado izquierdo).

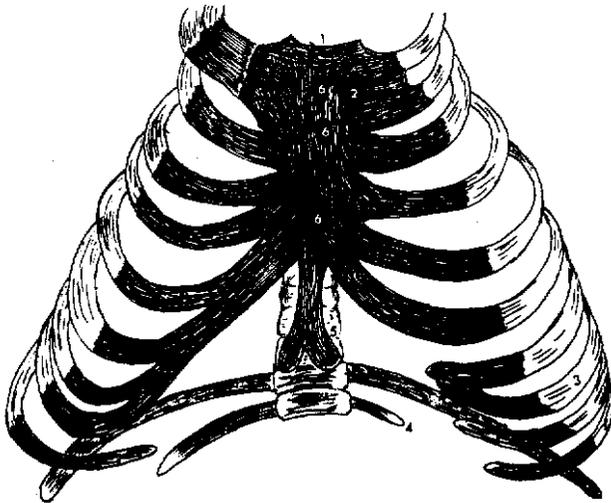


Fig. 11

Parrilla costal (caso No. 2). 1) Esternón y 12 pares de costillas (note 6 costillas verdaderas y 6 falsas en el lado izquierdo). 2) Fusión de los cartílagos 1o. y 2o. en el lado izquierdo. 3) Unión de la 8a costilla. 4) 12a costilla mas corta en el lado izquierdo. 5) Xifisternón bífido y elongado. 6) Centros de osificación.



Fig. 12

Interior de la aurícula derecha (caso No. 2). 1) Vena cava inferior. 2) Válvula de la vena cava inferior. 3) Venas pulmonares derechas. 4) Art. pulmonar derecha. 5) Fosa oval. 6) Persistencia del foramen ovale.

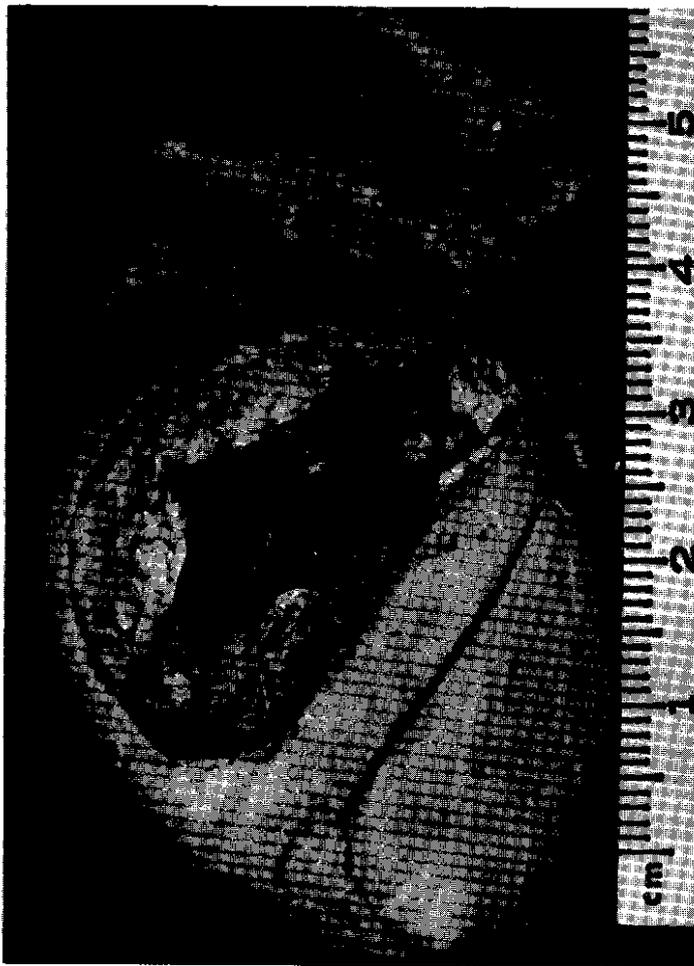


Fig. 13

Interior del ventrículo derecho (caso No. 2). 1) Cono de la Art. pulmonar. 2) Válvula pulmonar bicúspide.



Fig. 14

Superficie esternocostal del corazón (caso No. 2). 1) Orejuela derecha. 2) Ventrículo derecho. 3) Ventrículo izquierdo. 4) Orejuela izquierda. 5) Tronco de la Art. pulmonar. 6) Cayado de la aorta. 7) Persistencia del conducto arterioso.

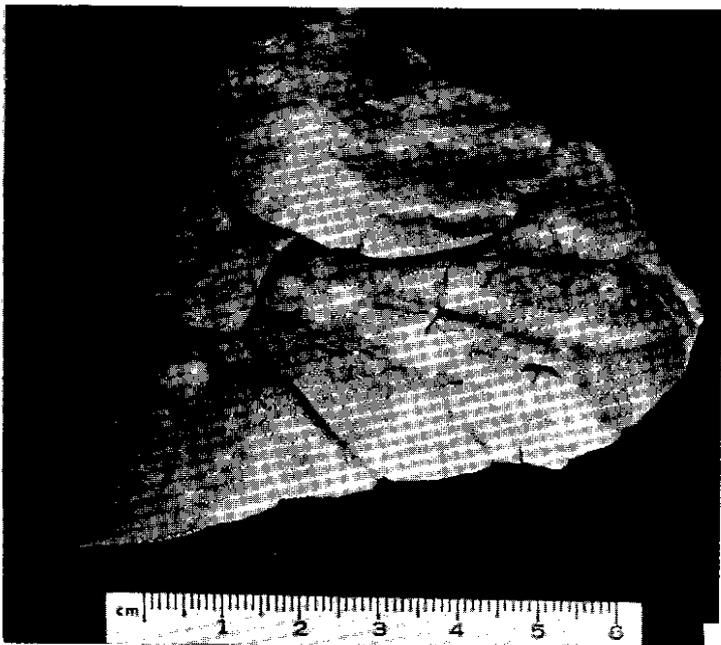


Fig. 15

Vista anterior del pulmón derecho (caso No. 2). 1) Fisuras accesorias. 2) Lóbulo pulmonar accesorio.



Fig. 16

Cara diafragmática del hígado (caso No. 2). 1) Lóbulo derecho. 2) Lóbulo izquierdo. 3) Prominencia aberrante.

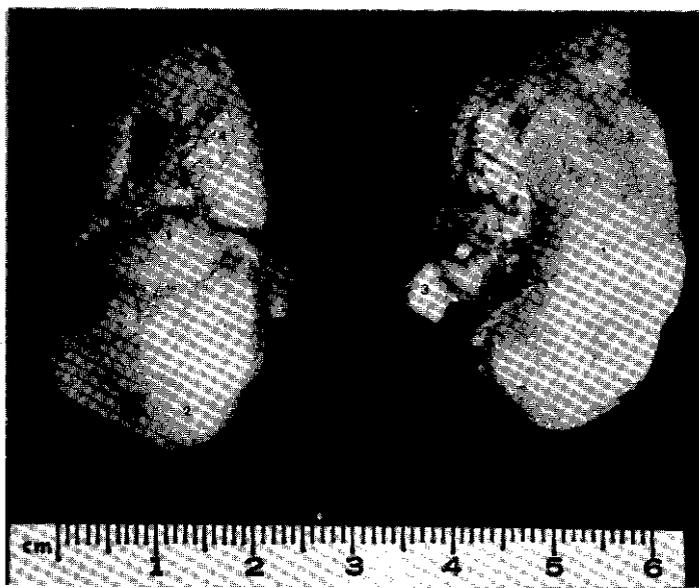


Fig. 17

Vista anterior de los riñones derecho e izquierdo (caso No. 2). 1) Note la rotación anterior del hilio renal derecho. 2) Note las lobulaciones fetales. 3) Ureteres. 4) Arts. renales. 5) Venas renales.

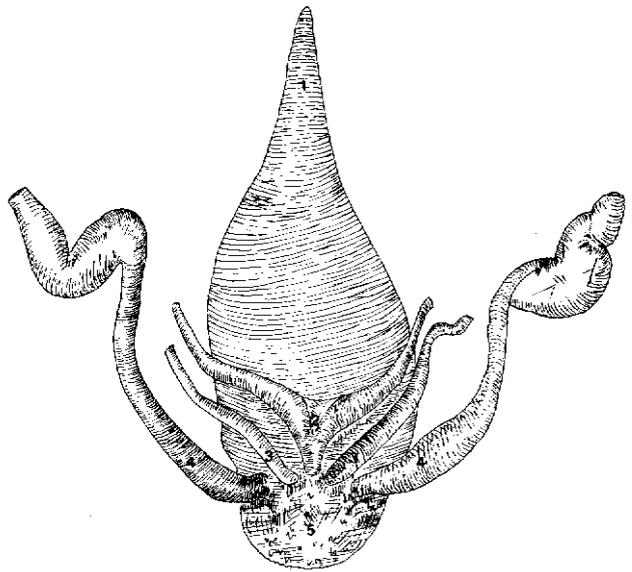


Fig. 18

Vejiga urinaria y próstata, vista dorsal (caso No. 2). 1) Apex de la vejiga e iniciación del uraco. 2) Persistencia de los conductos paramesonefricos. 3) Conducto deferente. 4) Ureteres. 5) Próstata.