
Síndrome de la blefarofimosis familiar. Estudio de dos familias colombianas y dos casos esporádicos

JOSE L. RAMIREZ

El síndrome denominado blefarofimosis familiar comprende varias anomalías asociadas entre las cuales se destacan: blefarofimosis, blefaroptosis, epicanto inverso y telecanto. Se hereda en forma autosómica dominante con una penetrancia completa. Se han informado en la literatura aproximadamente 180 casos, a los cuales se adicionan 23 detectados en las 2 familias colombianas que estamos reportando a través de 3 y 4 generaciones (familias A y B respectivamente) y dos esporádicos. Se discuten aspectos clínicos, embriológicos y genéticos relacionados con el síndrome.

PALABRAS CLAVES
BLEFAROFIMOSIS
BLEFAROPTOSIS
EPICANTO INVERSO
TELECANTO
DERMATOGLIFOS

INTRODUCCION

Desde comienzos de este siglo se han informado numerosos casos de pacientes que presentan una tríada de anomalías del desarrollo de los párpados,

constituída por blefarofimosis (disminución de la abertura palpebral), blefaroptosis (notable descenso del párpado superior) y epicanto inverso (pliegue con curvatura en dirección medio lateral, inferior al canto interno). La frecuente asociación de dichas manifestaciones y su naturaleza hereditaria, han permitido definir un síndrome clínico muy característico reconocido en la literatura como blefarofimosis familiar (BF) (1), blefarofimosis congénita (2), BPES (blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome) (3) y otras denominaciones. Estas manifestaciones y algunas otras descritas posteriormente como telecanto (4), hipoplasia del músculo elevador del párpado y placas tarsales (5), rebordes del párpado superior en forma de S, ectropion lateral del párpado inferior (6) y anomalías del aparato lacrimal (7) son el resultado de una alteración en la morfogénesis de los párpados (displasia) que se traduce principalmente en marcada disminución de la abertura situada entre los mismos (blefarofimosis). Según cita de Salmon (2), Van Ammon fue el primero que, en 1841, hizo mención de esta entidad; Vignes en 1889 realizó una observación más detallada de la misma y destacó las anomalías que conforman la tríada y que han

DR. JOSE LUIS RAMIREZ, Profesor, Unidad de Genética Médica, Departamento de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

sido demostradas en la mayor parte de los casos informados hasta el presente.

En 1921 Komoto (8) describió el primer paciente que presentaba, además de la tríada característica, ojos muy separados (telecanto), ectropion, cejas muy pobladas e hipoplasia de la carúncula lacrimal y del pliegue semilunar. Tres de sus familiares tenían igual alteración. En el mismo año Dimitry (9) describió una familia que comprendía varios individuos afectados por blefarofimosis en seis generaciones; en su informe no menciona manifestaciones asociadas; sin embargo, una observación cuidadosa de las fotografías que acompañan su descripción permite establecer las otras anomalías de la tríada en mención. El trabajo anterior que fue revisado y actualizado por Owens y colaboradores en 1960 (6) constituye la primera y, hasta el momento, una de las más amplias genealogías de esta entidad.

A partir de las primeras descripciones, se han registrado en la literatura médica mundial aproximadamente 180 casos del síndrome de BF. Por otra parte la literatura nacional, incluyendo una consulta en SIBRA* entre 1980 y 1989 no registra informes al respecto.

En este artículo se presentan dos familias colombianas que comprenden 23 individuos afectados por BF y, además, dos casos de aparición esporádica. Se discuten aspectos clínicos, genéticos y embriológicos de la entidad.

MATERIALES Y METODOS

Este estudio se basa en 4 pacientes que al examen clínico mostraban la tríada característica de blefarofimosis, ptosis palpebral y eplcanto inverso, así como otras anomalías de los párpados y estructuras vecinas. Todos fueron remitidos para estudio y asesoramiento a la Unidad de Genética Médica **, en el período comprendido entre mayo de 1979 y junio de 1989. A cada paciente se le elaboró una historia clínica detallada y se le practicó un examen físico minucioso (Tabla N° 1). Además se efectuó el registro de algunas medidas como las distancias intercánticas interna y externa (DII, DIE) y la longitud de la abertura palpebral (LAP). En cada uno se realizó el cariotipo mediante la técnica de bandas G

y se obtuvieron impresiones de ambas manos para el análisis de dermatoglifos. Este último examen se practicó también en algunos familiares de los pacientes (Tabla N° 2). Partiendo de estos 4 *casos índice* el estudio se extendió a las respectivas familias con el fin de detectar otros individuos que presentarán anomalías similares. De 2 de los 4 *casos índice* se obtuvo información sobre familiares afectados (vivos o fallecidos), que pertenecían a otras generaciones. Con base en ella se elaboraron las correspondientes genealogías (Figuras N°s 1 y 3). Cuando fue posible se evaluaron más detenidamente, desde el punto de vista clínico, algunos familiares afectados con el fin de confirmar la presencia de las anomalías antes descritas (Tabla N° 1). Por otra parte se revisaron cuidadosamente fotografías antiguas y se buscó información detallada acerca de familiares ya fallecidos, tratando de descubrir rasgos similares a los de las personas afectadas (Figuras N°s 2 y 4).

En las familias de los dos *casos índice* restantes no se detectaron personas afectadas en generaciones anteriores, por lo que se consideraron como casos únicos o esporádicos.

RESULTADOS

FAMILIA A: comprendía 22 descendientes distribuidos en 3 generaciones. Cuatro de ellos estaban afectados: 2 varones y 2 mujeres (Figuras N°s 1 y 2, Tabla N° 1).

Caso índice (III7): mujer mestiza nacida en 1959, séptima hija de padres sanos, no consanguíneos. Edad concepcional paterna y materna: 27 y 25 años respectivamente. Nacida después de embarazo y parto sin complicaciones. Peso, talla e índice de Apgar normales. El examen neonatal reveló varias anomalías palpebrales (Tabla N° 1).

Presentó menarquía a los 17 años, pubarquía y telarquía a los 14 años, ciclos menstruales regulares de 3/25-35. Grávida: 2, para a término: 2. En 1979, a la edad de 20 años, el examen clínico reveló talla 158 cm. y peso 48 kg. Medidas: DII: 32 mm. DIE: 91 mm. LAP: derecha 26 mm. e izquierda 27 mm. Con excepción de las anomalías palpebrales el estado físico general era normal.

* Sistema de Información Biomédica de la Región Andina y el Caribe

** Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Figura N° 1

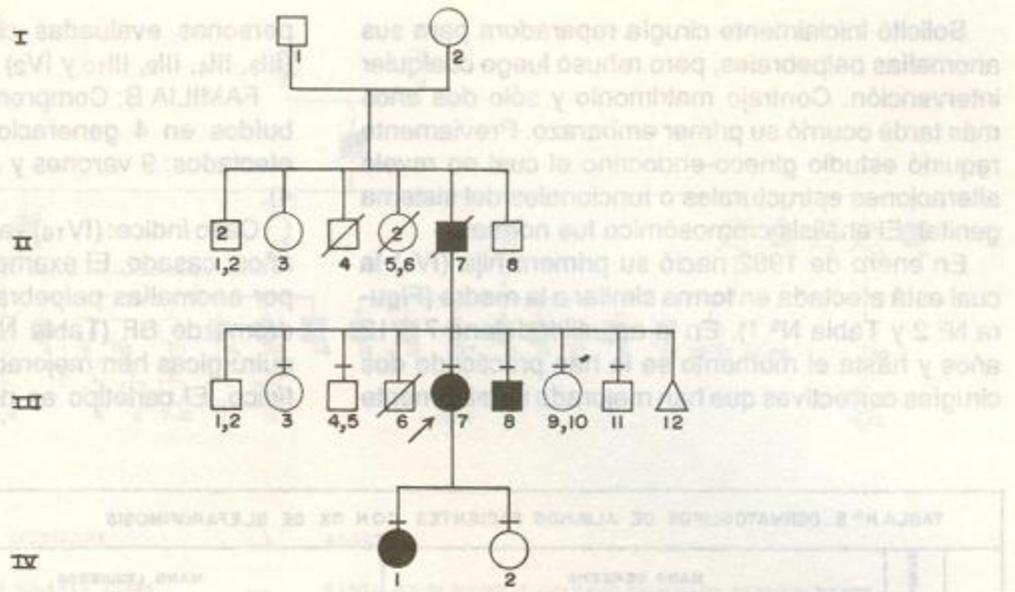


Figura N° 2



Solicitó inicialmente cirugía reparadora para sus anomalías palpebrales, pero rehusó luego cualquier intervención. Contrajo matrimonio y sólo dos años más tarde ocurrió su primer embarazo. Previamente requirió estudio gineco-endocrino el cual no reveló alteraciones estructurales o funcionales del sistema genital. El análisis cromosómico fue normal.

En enero de 1982 nació su primera hija (IV₁) la cual está afectada en forma similar a la madre (Figura N° 2 y Tabla N° 1). En la actualidad tiene 7 6/12 años y hasta el momento se le han practicado dos cirugías correctivas que han mejorado notablemente

personas evaluadas clínicamente en esta familia (III₃, III₄, III₉, III₁₀ y IV₂) son normales.

FAMILIA B: Comprendía 53 descendientes distribuidos en 4 generaciones. De ellos, 19 estaban afectados: 9 varones y 10 mujeres (Figuras N°s 3 y 4).

Caso índice: (IV₁₆) varón afectado, edad actual 36 años, casado. El examen clínico es normal excepto por anomalías palpebrales compatibles con el síndrome de BF (Tabla N° 1). Cuatro intervenciones quirúrgicas han mejorado notablemente su aspecto físico. El cariotipo es normal. Las medidas: DII 39

TABLA N° 2. DERMATOGLIFOS DE ALGUNOS PACIENTES CON DX DE BLEFAROFIMOSIS

Familia	N° del paciente	MANO DERECHA										MANO IZQUIERDA										OBSERVACIONES		
		Dedos					Trirradios					Ángulo	Dedos					Trirradios					Ángulo	
		1	2	3	4	5	t	a	b	c	d		1	2	3	4	5	t	a	b	c			d
Familia A	III ₇	AC	AC	AC	AC	AC	w	+	+	+	+	61°	AC	AC	AC	AC	AC	+	+	+	+	+	62°	w t desplazado a región hipotenar bilateralmente
	III ₉	AC	AC	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	59°	AC	AC	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	60°	
	IV ₁	AC	AS	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	54°	V	AC	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	55°	
Familia B	IV ₁₈	AC	At	At	AC	AC	P	+	+	+	+	52°	AC	At	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	53°	2 trirradios (t y t') en cada mano.
	IV ₂₁	V	AS	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	54°	AC	AC	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	53°	Asa en 4° espacio interdigital bilateral
Casos únicos	N° 1	AC	AC	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	?	AC	AS	AC	AC	AC	P	+	+	+	+	?	
	N° 2	AS	AC	AC	AC _v	AC	P	+	+	+	+	47°	AC	AC	AC	AC _v	AC	P	+	+	+	+	42°	

Clave
 AR ASA RADIAL
 AC ASA CUBITAL
 AC_v ASA CUBITAL VESTIBIAL
 V VERTICULO
 AS ARCO SIMPLE
 At ARCO TIENDA
 P TRIRRADIO POSICION PROXIMAL
 + PRESENTE

su aspecto. Su desarrollo sicomotor es normal. La segunda hija (IV₂) tiene seis años y es sana.

III₈: varón afectado, hermano del caso índice (III₇) (Figura N° 2 y Tabla N° 1). No ha tenido cirugía correctiva.

II₇: varón afectado, padre de III₇ (caso índice); fallecido a la edad de 52 años. Tuvo anomalías similares a las de sus hijos y nieta (Figura N° 2 y Tabla N° 1).

En la Tabla N° 2 se presentan los análisis de dermatoglifos correspondientes a III₇, III₈ y IV₁. Otras

mm. DIE: 96 mm. LAP derecha 28 mm. e izquierda 27 mm.; estas mediciones fueron realizadas después de la segunda cirugía correctiva.

El examen clínico de IV₁₅ y IV₂₁, hermanos del caso índice, revela anomalías similares en los párpados (Tabla N° 1). Ambos han tenido cirugías correctivas.

La información se obtuvo mediante interrogatorio a los familiares y revisión cuidadosa de fotografías. Ello explica por qué no fue posible, en algunos casos,

Figura N° 3

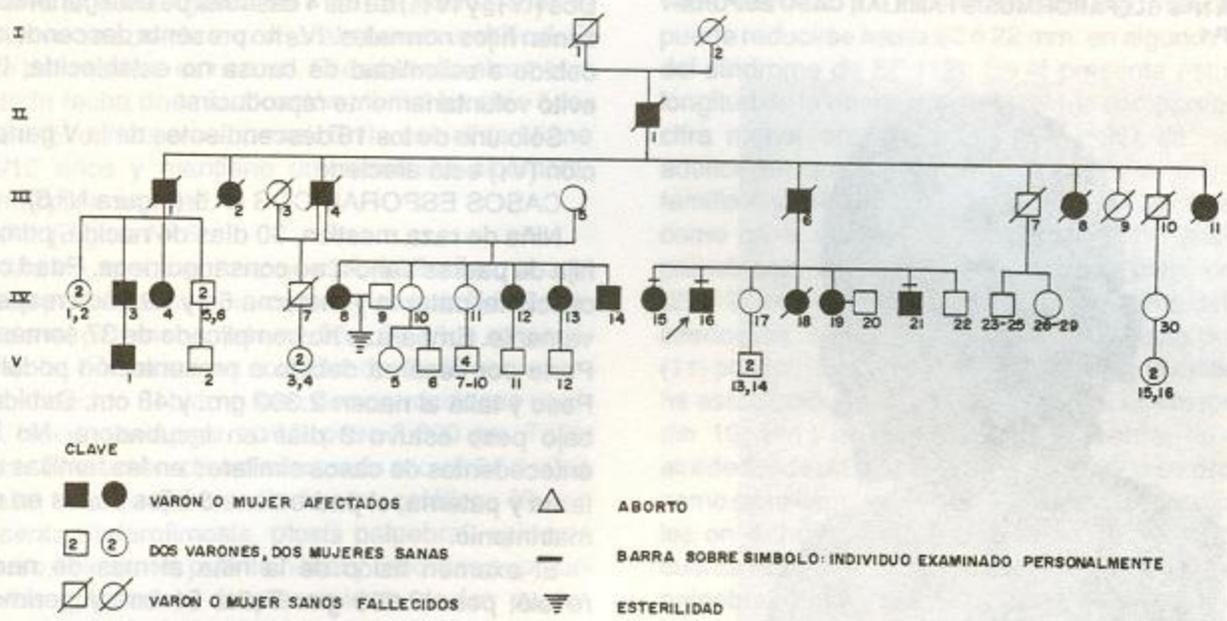


Figura N° 4

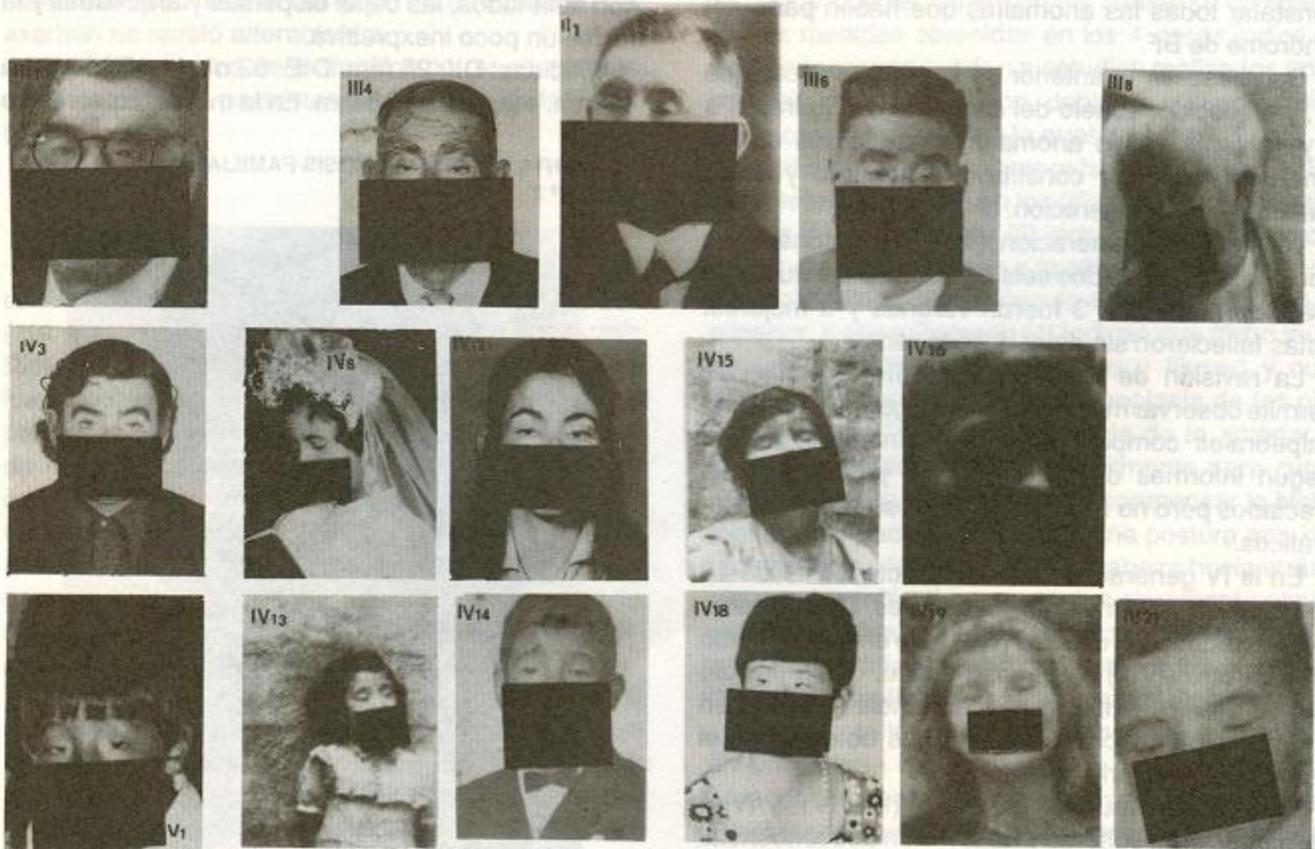


FIGURA Nº 5 BLEFAROFIMOSIS FAMILIAR CASO ESPORADICO Nº 1



constatar todas las anomalías que hacen parte del síndrome de BF.

Con base en lo anterior se logró establecer que II₁, ya fallecido, abuelo del caso índice (Figuras Nºs 3 y 4), tenía varias anomalías compatibles con el síndrome de BF y constituyó el primero y único afectado en su generación.

La siguiente generación (III) estaba constituida por 9 hijos ya fallecidos seis de los cuales estuvieron afectados; de ellos 3 fueron varones y 3 mujeres. Estas fallecieron sin dejar descendencia.

La revisión de fotografías de III₁, III₄, III₆, III₈ permite observar muy claramente algunas anomalías palpebrales compatibles con el síndrome de BF. Según informes de familiares III₂ y III₁₁ estaban afectados pero no fue posible obtener registros fotográficos.

En la IV generación estaban afectados 11 de 18 descendientes: 7 mujeres y 4 varones. Dos de éstos eran casados; uno de ellos (IV₃) tuvo un hijo afectado (V₁). El otro (IV₁₆) es el caso índice, quien decidió con su esposa evitar la descendencia teniendo en cuenta la información sobre riesgos obtenida en el proceso de asesoría genética.

Tres de las 7 mujeres afectadas (IV₄, IV₁₅ y IV₁₈) permanecieron solteras y no tuvieron descendencia.

Dos (IV₁₂ y IV₁₃) de las 4 casadas de esta generación tienen hijos normales. IV₈ no presenta descendencia debido a esterilidad de causa no establecida; IV₁₉ evitó voluntariamente reproducirse.

Sólo uno de los 16 descendientes de la V generación (V₁) está afectado.

CASOS ESPORADICOS Nº 1 (Figura Nº 5)

Niña de raza mestiza, 30 días de nacida, primera hija de padres sanos, no consanguíneos. Edad concepcional paterna y materna 64 y 29 años respectivamente. Embarazo no complicado de 37 semanas. Parto por cesárea debido a presentación podálica. Peso y talla al nacer: 2.300 gm. y 48 cm. Debido al bajo peso estuvo 3 días en incubadora. No hay antecedentes de casos similares en las familias materna y paterna; el padre tiene 6 hijos sanos en otro matrimonio.

El examen físico de la niña al mes de nacida reveló: peso 2.600 gm. Talla: 51 cm. y perímetro cefálico 33 cm. Las hendiduras palpebrales son estrechas y se observan ptosis palpebral, epicanto inverso, telecanto y desplazamiento de los puntos lacrimales. El puente nasal y los arcos superciliares son aplanados, las cejas dispersas y arqueadas y la facies un poco inexpresiva.

Medidas: DII: 25 mm. DIE: 62 mm. LAP: derecha 19 mm. e izquierda 18 mm. En la mejilla izquierda se

Figura Nº 6 BLEFAROFIMOSIS FAMILIAR CASO ESPORADICO Nº 2



observa un hemangioma de 1 cm. de diámetro; en el abdomen se aprecia una discreta hernia umbilical. El resto del examen es normal. El desarrollo sicomotor hasta la fecha de la evaluación clínica ha sido adecuado. El cariotipo es normal. En la actualidad tiene 5 5/12 años y mantiene un desarrollo sicomotor normal para su edad.

Nº 2 (Figura Nº 6)

Niña de raza mestiza, edad 2 6/12 años, cuarta hija de padres sanos, no consanguíneos. Edad concepcional paterna y materna 56 y 39 años respectivamente. Embarazo no complicado de 40 semanas; parto inducido debido a falta de contracciones uterinas. Nació con Apgar 10/10, peso 3.000 gm. Talla: 49 cm. El examen clínico efectuado a los 2 6/12 años revela: talla de 85 cm. Perímetro cefálico: 49 cm. Presenta blefarofimosis, ptosis palpebral, epicanto inverso, telecanto, puente nasal y rebordes supraorbitarios aplanados, desplazamiento de los puntos lacrimales, cejas dispersas hacia la parte interna y pestañas escasas. Medidas: DII: 37 mm. DIE: 85 mm. LAP derecha 23 mm. e izquierda: 24 mm. La historia no revela alteraciones similares en otros miembros de la familia. Cariotipo normal. El resto del examen no reveló alteraciones.

El análisis de los dermatoglifos correspondientes a los dos últimos pacientes se presenta en la Tabla Nº 2.

DISCUSION

El síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicanto inverso incluye varias anomalías asociadas (10) entre las cuales se destaca el telecanto (4). Dichas anomalías, que se describen en casi todos los casos publicados, se lograron definir en los cuatro pacientes con los que se inició el estudio y en 16 más de los 21 pertenecientes a dos familias. En los 5 restantes no se pudo documentar el telecanto y en 4 de éstos no fue posible confirmar el epicanto inverso; ello se debió a la falta de información familiar más precisa, a fotografías antiguas poco nítidas o a la imposibilidad de efectuar un examen clínico por muerte de la persona.

El grado de disminución del tamaño de la abertura palpebral (blefarofimosis) puede ser variable. En un estudio realizado en personas de varios grupos de edad, Fox (11) estableció que en el 90% de los individuos normales la longitud de la dicha abertura

varía entre 28 y 31 mm. Sin embargo, tal medida puede reducirse hasta 20 ó 22 mm. en algunos casos del síndrome de BF (12). En el presente estudio la longitud de la abertura palpebral fue comparable a la cifra menor antes anotada (28 mm.) en los dos adultos en quienes se hizo la medición (III₇ de la familia A y IV₁₆ de la B). Igualmente, la niña descrita como caso esporádico Nº 2 presentaba aberturas palpebrales aparentemente reducidas en longitud (22 y 24 mm) pero que estaban por encima del valor inferior del rango de 19-29 mm. propuesto por Fox (11) para niños de 1 a 10 años. El mismo investigador ha establecido una longitud de 18 a 21 mm. (promedio 19 mm.) para la abertura palpebral de niños alrededor de un año de edad. La niña que se describe como caso esporádico Nº 1 tenía aberturas palpebrales en dicho rango (18 y 19 mm). Debe tenerse en cuenta que la disminución del tamaño de la abertura palpebral no sólo afecta la longitud sino también la amplitud. Aunque de esta última no se efectuaron medidas en los pacientes del presente estudio, el 90 a 95% de los individuos normales muestran, según Fox (11), una amplitud que varía entre 8 y 11 mm. Es de anotar que las cifras con las cuales se compararon las medidas obtenidas en los 4 *casos índice* de esta serie, corresponden a estudios realizados en la población norteamericana, debido a que no existen datos comparables para la nuestra.

La ptosis palpebral siempre hace parte del síndrome y estuvo presente en los 25 casos de esta serie. Owens y colaboradores (6) incluyen varias clasificaciones de esta anomalía y la atribuyen a una alteración del desarrollo del músculo elevador del párpado superior. Kohn y Romano (4) indican que dicho músculo es notablemente hipoactivo y fibroso y que, además, existe una marcada hipoplasia de las placas tarsales. Como consecuencia de lo anterior el párpado superior desciende fácilmente para cubrir casi la mitad de la córnea. Para compensar la blefaroptosis los pacientes adoptan una postura muy característica en la cual dirigen la cabeza hacia atrás y elevan el mentón. Lo anterior fue claramente observado en el examen clínico de III₇ y III₈ (familia A) y en las fotografías correspondientes a II₁, IV₁₃, IV₁₅, IV₁₆, IV₁₉ (familia B) y al caso esporádico Nº 1.

El epicanto inverso es una anomalía consistente en un pliegue cutáneo que se extiende desde el párpado inferior al canto interno; éste a su vez está desplazado lateralmente. A diferencia de otros tipos

de epicanto (supraciliaris, palpebralis, tarsalis) que tienden a desaparecer con el desarrollo del puente nasal hacia la edad de 12 años, el epicanto inverso persiste. Este hecho fue evidente en los pacientes que no habían tenido un tratamiento quirúrgico (III7, III8 de la familia A) y en fotografías tomadas a los pacientes antes de practicar cirugías correctivas (Figuras N^{os} 2 y 4, Tabla N^o 1).

El telecanto es una anomalía que invariablemente se asocia con este síndrome (4). El término se refiere al aumento de la distancia entre los cantos internos. En el telecanto primario dicho aumento se aprecia clínicamente pero sin aumento de la distancia entre las órbitas (hipertelorismo).

En 4 de los 25 pacientes de esta serie la medida de la distancia intercántica interna fue claramente mayor que las cifras establecidas para individuos normales en edades similares (13). En 5 de los pacientes restantes no fue posible definir el telecanto debido a la carencia de registros fotográficos o de nitidez de los mismos. El telecanto es aparente en las fotografías de las figuras N^{os} 2, 4, 5 y 6.

Se ha descrito una serie de anomalías extraoculares de severidad variable que frecuentemente acompañan al síndrome de BF (6). Algunas corresponden a respuestas compensatorias o son deformidades coexistentes. Tales anomalías se observaron en algunos de los pacientes, a saber: varios mostraban cejas densamente pobladas y arqueadas; en otros eran menos pobladas pero también arqueadas y con tendencia a estar dispersas en su extremo interno (Figuras N^{os} 2 y 4, Tabla N^o 1). Esta variación se atribuye al marcado estiramiento de la piel del área de las cejas debido a la contracción constante del músculo frontal (4). Así mismo una acentuación de las arrugas de la frente fue notoria en varios pacientes (Figuras N^{os} 2 y 4 Tabla N^o 1). Dicha deformidad ocurre para tratar de incrementar la acción suspensora del músculo frontal (6).

A menudo se asocian al síndrome de BF varias deformidades de los huesos de la cara. Algunos autores describen la raíz nasal como amplia y aplana y los rebordes supraorbitales como poco prominentes (14). Estas alteraciones se observaron en cerca de la mitad de los pacientes (Figuras N^{os} 2, 4, 5, 6, y Tabla N^o 1).

En los pacientes con BF con frecuencia se encuentra afectado el sistema lacrimal (6). En 5 de los individuos examinados clínicamente fue posible de-

terminar el desplazamiento de los puntos lacrimales (Tabla N^o 1).

Debido a las características morfológicas del síndrome algunos pacientes que lo presentan pueden tener una facies de aspecto inexpresivo, que en ocasiones causa la falsa impresión de déficit mental, especialmente en los niños. Dicho aspecto mejora notablemente con los procedimientos quirúrgicos que se emplean en la actualidad. Debe anotarse que ninguno de los 25 pacientes presentó antecedentes o características que permitieran sugerir retardo mental.

Desde el punto de vista embriológico las anomalías descritas antes, representan detención y alteración en la morfogénesis de los párpados y músculos elevadores y un mecanismo disgenético que conduce a la formación del epicanto inverso. Según Moore (15) hacia la sexta semana los párpados empiezan a desarrollarse a partir de dos pliegues del ectodermo superficial que contienen mesénquima. Hacia la décima semana tales pliegues se unen y permanecen adheridos hasta la semana 26. Desde ese momento en adelante los párpados empiezan a reabrirse y finalmente completan el proceso hacia el octavo mes. De la anterior descripción podría sugerirse que la blefarofimosis es el resultado de una unión muy marcada de los rebordes palpebrales, que impide posteriormente una reapertura completa y normal. A este respecto Mann (16) ha planteado la hipótesis de un crecimiento anormal del tejido sub epitelial de los párpados que conduciría a un acortamiento de la abertura muy al comienzo de la morfogénesis.

La ptosis puede explicarse por una displasia del músculo elevador del párpado superior que ocurre antes del cuarto mes. Owens y colaboradores (6) afirman que en estos casos el músculo aparece engrosado, fibroso y con muy poca elasticidad. Waardenburg y colaboradores (17) confirmaron lo anterior y además observaron la falta de respuesta del músculo después de su estimulación. Debe anotarse que en este tipo de ptosis la inervación no está alterada (12).

No existe una explicación aceptable sobre el origen embriológico del epicanto inverso. Sin embargo, podría especularse que dicho pliegue corresponde a un tejido que no sufre el proceso de *degeneración normal* presente en varios eventos durante la embriogénesis. En tal situación tendría relación con la falta de reapertura completa de los párpados y permanecería un tejido que al reorganizarse podría constituir el pliegue en mención.

El análisis de las dos genealogías que se presentan en este trabajo, sugiere claramente un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia aparentemente completa y ambos sexos afectados.

La familia A comprendió un número reducido de personas afectadas (2 varones y 2 mujeres) entre 22 descendientes de 3 generaciones. Por otra parte la familia B mostró 19 afectados (9 varones y 10 mujeres) entre 53 descendientes de 4 generaciones.

Esta familia es comparable en número de individuos afectados a la informada por Dimitry en 1921 (9) y actualizada por Owens en 1960 (6). En dicha genealogía que comprende 6 generaciones, 10 varones y 9 mujeres estaban afectados entre 78 descendientes. Kohn y Romano en 1971 (4) presentaron una genealogía con 16 individuos afectados (12 varones y 4 mujeres), entre 30 descendientes distribuidos en 4 generaciones. Zlotogora y colaboradores describieron en 1983 (18) una familia con 7 individuos afectados (3 varones y 4 mujeres) en 4 generaciones. Elliot y Wallace en 1986 (19) igualmente informaron una familia de 68 individuos con 18 afectados (11 varones y 7 mujeres). Considerando los informes antes mencionados y otros aparecidos en la literatura puede concluirse que la familia B del presente estudio contiene un número de individuos con dicho síndrome, sólo superado por la familia de 23 afectados que se menciona en la revisión de Zlotogora y colaboradores en 1983 (18) y las dos familias con 20 y 28 afectados revisados por Sacrez y colaboradores (20).

Algunos investigadores han observado la transmisión de la blefarofimosis en forma dominante principalmente a través de varones afectados (10, 20). Es posible que este tipo de transmisión ocurra debido a una fertilidad reducida en las mujeres con blefarofimosis (21).

En la familia A de este estudio la transmisión del defecto tuvo lugar a través de ambos sexos en una proporción similar. En la familia B, 5 varones (II₁, III₁, III₄, III₆, y IV₃) y sólo 2 mujeres (IV₁₂, IV₁₃) de las 10 afectadas transmitieron el defecto a su descendencia. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que varios afectados (6 mujeres y 2 varones) en edad reproductiva han permanecido solteros (III₂, III₈, III₁₁, IV₄, IV₁₄, IV₁₅, IV₁₈, IV₂₁) o, después de casados, han decidido voluntariamente no tener descendencia (IV₁₆, IV₁₉). Teniendo en cuenta lo anterior no puede hablarse de un predominio de la transmisión a través

de varones ni de fertilidad femenina reducida. En realidad esta última condición sólo estuvo presente en IV₈ y desafortunadamente no fue posible esclarecer su causa.

Con respecto a los hallazgos anteriores debe anotarse que Zlotogora y colaboradores en 1983 (18) analizaron las historias de 39 familias con el síndrome de BF, previamente informadas en la literatura y postularon la existencia de dos tipos del síndrome: el tipo I que solamente se transmite a través de varones afectados y el II que puede transmitirse a través de individuos afectados de ambos sexos y generalmente muestra una penetrancia incompleta. Las dos familias de este estudio podrían situarse en este último grupo.

En cuanto a los dos casos esporádicos informados en este trabajo debe mencionarse que Jones y Collin en 1984 (10) revisaron 37 casos nuevos y encontraron que el 50% ocurrieron espontáneamente, sin historia familiar, lo cual hace pensar en mutación *de novo*. En relación con este último hecho debe anotarse que nuestros dos casos esporádicos provenían de parejas en las cuales la edad paterna estaba por encima de los 50 años (64 y 56 años). Según la literatura el aumento en la edad paterna se asocia muy frecuentemente con mutaciones (22).

En relación con los dermatoglifos llama la atención un predominio de asas cubitales en los patrones de los dedos de los 7 pacientes analizados. Sin embargo, debido a la poca información en la literatura acerca de variaciones de las huellas palmares en el síndrome de BF, dicho hallazgo debe analizarse más cuidadosamente en próximos trabajos.

AGRADECIMIENTOS

A Rocío Vallejo y Lucía Baena, Bacteriólogas de la Unidad de Genética Médica del Departamento de Morfología. A los pacientes y sus familias por su valiosa colaboración en la realización del presente estudio.

SUMMARY
FAMILIAL BLEPHAROPHIMOSIS SYNDROME: STUDY OF TWO COLOMBIAN FAMILIES AND TWO SPORADIC CASES.
The blepharophimosis syndrome includes several associated anomalies, namely:

blepharophimosis, blepharoptosis, epicanthus inversus and telecanthus. It is inherited as an autosomal dominant defect with essentially 100% penetrance. To the nearly 180 previously reported cases our report adds another 25 occurring in two colombian families through 3 and 4 generations (23 cases) and in 2 sporadic cases. Some related clinical, embryological and genetic aspects of this syndrome are discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. SMITH DW. Recognizable patterns of human malformations 3a ed. Philadelphia: Saunders; 1982: 653.
2. SALMON MA, LINDEMBAUM RH. Developmental defects and syndromes. London: HM Publishers, 1978: 432.
3. McKUSICK VA. Mendelian inheritance in man. 8a ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988: 1626.
4. KOHN R, ROMANO PE. Blepharoptosis, blepharophimosis, epicanthus inversus and telecanthus. A syndrome with no name. *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 625-632.
5. KLEIN M. Hereditary bilateral ptosis and blepharophimosis associated with other developmental abnormalities of the outer eye. *Proc R Soc Med* 1950; 43: 1025-1026.
6. OWENS N, HADLEY R, KLOEPFER R. Hereditary blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus. *J Int Coll Surg* 1960; 33: 558-574.
7. GARDEN JW. Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus and lacrimal stenosis. *Am J Ophthalmol* 1969; 67: 153-154.
8. KOMOTO J. Ptosis operation. *Klin Med* 1921; 66: 952-957.
9. DIMITRY T. Hereditary ptosis. *Am J Ophthalmol* 1921; 4: 655-658.
10. JONES CA, COLLIN JRO. Blepharophimosis and its association with female infertility. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 533-534.
11. FOX SA. The palpebral fissure. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 73-78.
12. JOHNSON CC. Surgical repair of the syndrome of epicanthus inversus, blepharophimosis and ptosis. *Arch Ophthalmol* 1966; 71: 510-516.
13. FEINGOLD M, BOSSERT WH. Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. *Birth Defects* 1974; 10: 1-16.
14. LEWIS S, ARONS M, LYNCH J, BLOCKERT T. The congenital eyelid syndrome. *J Plast Reconst Surg* 1967; 39: 271-278.
15. MOORE KL. The Developing Human. Clinically oriented embryology. 4a ed. Philadelphia: Saunders; 1988: 482.
16. MANN I. Developmental anomalies of the eye. 2a ed. Philadelphia: Lippincott, 1957: 428.
17. WAARDENBURG PJ, FRANCESCHETTI A, KLEIN D. Genetics and ophthalmology. Oxford: Blackwell; 1961: 580.
18. ZLOTOGORA J, SAGI M, COHEN T. The blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1020-1027.
19. ELLIOT D, WALLACE AF. Ptosis with blepharophimosis and epicanthus inversus. *Br J Plast Surg* 1986; 39: 244-248.
20. SACREZ J, FRANCFORT J, JUIF JG, DE GROUCHY J. Le blépharophimosis compliqué familial. Etude des membres de la famille Ble. *Ann Pédiatrie* 1963; 43: 493-501.
21. ANONYMOUS. Blepharophimosis and female infertility (editorial). *Lancet* 1984; 2: 794.
22. VOGEL F, MOTULSKY AG. Human Genetics. Problems and approaches. 2a ed. Berlin: Springer-Verlag; 1986: 807.