

11216
3
2ej.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional

"ESTUDIO CLINICO, SOMATOMETRICO Y CITOGENETICO
EN RECIEN NACIDOS MACROSOMICOS."

TESIS DE POSTGRADO
Para obtener el título de Especialista en
GENETICA MEDICA

presenta

CORNELIA ALEXANDRA TSCHAMPEL HEISIG

Tschampel Heisig
tesisista



IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

10/80
[Signature]
Profesor Titular

México, D.F.

TESIS CON
FALTA DE ORDEN

1985-1987
O. DE ENSEÑANZA
INVESTIGACION



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

El peso al nacimiento muestra una gran variedad según la población, por lo tanto es importante entender las causas en la variación de peso al nacer y estimar la relativa importancia de los factores del medio ambiente en relación al papel que juegan los genes maternos y los genes fetales.

Pearse en 1951 estimó las causas de variación de peso al nacer y concluyó que los genes fetales eran responsables en un 16% y los genes maternos en 20% en la variación total.

En contraste, en un estudio de la descendencia en gemelos noruegos se encontró que un 70% de la variación en el peso al nacer podía explicarse por los genes fetales, teniendo poca influencia los genes maternos. (I)

Las Causas de macrosomía al nacimiento son poco claras, sin embargo según Quinsted y Taylor (1971) factores biológicos juegan un papel importante en madres con recién nacidos (RN) con un peso mayor al de la percentila 95; son mayores, multiparas, más altas y pesadas y con una tasa más baja de abortos espontáneos. Como es poco usual que los RN continúen con sobrepeso después del nacimiento, pudiera ser que en alguna etapa de las fases intrauterinas de desarrollo, la madre de alguna manera le permitiera al feto llenar un potencial para el crecimiento rápido. (II)

El RN macrosómico generalmente se ha asociado a patología genética o patología materna como la diabetes mellitus cuya frecuencia en las maternidades de embarazo de alto riesgo es de aproximadamente 1%. Generalizando el RN macrosómico

se considera tál, cuando un peso al nacer es mayor de 4000 gra. a término.

Se calcula que la diabetes mellitus está presente en una de cada 500 mujeres en edad reproductiva, y que la prevalencia de diabetes y embarazo, de acuerdo a diferentes series, es de 0.1 a 2.7%(3)

Las causas de macrosomía son múltiples y se exponen a continuación sus características clínicas más importantes, la fisiopatología y su frecuencia.

I. La influencia de la diabetes en la gestación en conjunto es desfavorable, debido a la hiperglucemia a que se encuentra sometido el feto, éste se desarrolla rápidamente, alcanzando pesos propios de un macrosoma. (7)

El RN puede ser normal o retrasado en su crecimiento, sin embargo el típico hijo de madre diabética es macrosómico con aspecto cushingoide.(2)

El tercer período de gestación es el período durante el cual ocurre el crecimiento más marcado de los adipocitos, células musculares y células B del páncreas; la propuesta que estas estructuras pueden afectarse, por un exceso de nutrientes durante la vida fetal, fue primeramente propuesta por Pederson en 1954, sugiriendo que la hiperglucemia materna provee más glucosa al feto, lo cual causa un incremento en el depósito de grasa y glucógeno, ya que la hiperglucemia fetal estimula a su vez a la insulina fetal. La hipótesis de la hiperglucemia hiperinsulinismo se ha demostrado por la hiperplasia de los islotes de Langerhans y un incremento en la masa de las estructuras insulinosensitivas en el infante macrosómico de madres diabéticas. (12)

La hiperreactividad pancreática puede ya ser fatal durante la vida intrauterina, en efecto con hiperglucemia habrá hiperglucemia fetal. Después, la madre excretará insulina en mayor o menor cantidad, y puede sobrevenir una hipoglucemia materna. Puesto que el feto obtiene su glucosa del compartimiento materno por difusión facilitada sobreviene también una hipoglucemia fetal. (7)

Los hallazgos de que la regulación glucolítica en el período de postimplantación puede ser de mayor importancia en la formación y cierre del tubo neural, sugiriendo un mecanismo común al de los teratógenos. La hiperglucemia puede causar dismorfias como defectos del cierre del tubo neural, microcefalia, asimismo efectos teratógenos pueden presentarse por concentraciones elevadas de cetonas. (12)

Las malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas tienen una frecuencia estimada de 6 a 7%.

2. Beckwith y Wiedemann (1964) reportaron una asociación, posteriormente reconocida como el síndrome de hipoglucemia, macroglosia, visceromegalia, gigantismo y onfalocela. (14)

La macroglosia es reconocida como posible causa de obstrucción crónica de vías respiratorias en estos casos (13), lo cual puede originar secuelas hemodinámicas como hipertensión pulmonar y con pulmonar, además dificultando el diagnóstico de una lesión cardíaca.

El síndrome de Beckwith-Wiedemann constituye una entidad clinicopatológica caracterizada por una constelación de anomalías congénitas y tiempo dependientes, sin embargo el espectro clínico y patológico parece muy amplio y la varie-

dad de expresión muestra problemas para su diagnóstico. La etiología es desconocida, se sugiere herencia autosómica dominante, generalmente se trata de casos esporádicos.

Las siguientes anomalías pueden ocurrir en varias combinaciones en pacientes con este síndrome, macroglosia, defectos de cierre de la pared abdominal, nevus flammeos faciales, visceromegalia, gigantismo postnatal, edad ósea avanzada, anomalías en el lóbulo de la oreja, microcefalia, asimetría somática y anomalías esqueléticas. El retardo mental, la hipoglucemia neonatal, la policitemia secundaria y la inmunodeficiencia combinada además de la hipertensión en la adolescencia deben ser recordadas. Los hallazgos patológicos se observan en las adrenales, páncreas y riñones. (15, 16)

El reconocimiento de estos pacientes es importante debido al potencial elevado para desarrollar neoplasias (6.5%), además de que estudios posteriores pueden ser una ayuda para entender la regulación responsable del crecimiento.

3. En 1965, Jacobs y Col. (20) observaron una alta frecuencia de complemento gonosómico YYY en los internados en un hospital de la máxima seguridad en Escocia, estando claro tanto de este estudio como de los demás que estos pacientes son más altos, siendo una altura de más de 180 cm. uno de los criterios más importantes de selección. Prácticamente todos los estudios relacionados con el síndrome YYY se han efectuado en países sajones como Inglaterra, Escocia y Estados Unidos de Norteamérica. Es evidente que los factores ambientales ejercen gran influencia sobre el fenotipo, en particular la talla y el comportamiento social, y por lo tanto el síndrome YYY puede tener características propias y diferentes en distintos grupos étnicos. (21, 22).

El fenotipo asociado a esta constitución cromosómica es muy sutil y no muy sugestivo de anomalía cromosómica. La incidencia de 47, XYY ocurre con una frecuencia de 1:700 o sea 1.8% en 1000 en varones al nacimiento. (23) Generalmente estos pacientes son más altos que los varones con un cariotipo normal desde el nacimiento, pero su peso se encuentra dentro de límites normales superiores. La mayoría tienen hábitos normales con desarrollo sexual normal, aunque en algunos se presentan malformaciones inespecíficas como criptorquidia, pene pequeño e hipospadias. (24)

Los problemas de comportamiento especialmente agresividad o actividades desafiantes comienzan desde la infancia y les dificulta ajustarse a una vida social normal. Pueden presentar problemas en el desarrollo motor y en el lenguaje, oídos grandes, pectus excavatum, dientes grandes, acné nodulocístico en la adolescencia y anomalías EEG.

El origen de esta anomalía lo más probable es debido a una no disyunción paterna en meiosis II (29) resultando un espermatozoide XY, o alternativamente una no disyunción postcigótica en un cigoto XY podría dar como resultado una línea celular 45, XO y otra 47, XYY; siendo seleccionada la línea 47, XYY. Se puede concluir que los factores que promueven el crecimiento en el cromosoma Y, se localizan tanto en el brazo corto como en el brazo largo, esto corresponde a la misma situación encontrada en el cromosoma X.

Alvesalo y Col. (1975) encontraron que los dientes permanentes en los pacientes con complemento cromosómico XYY son más grandes que de los pacientes control 46, XY, lo cual sugiere una influencia directa del cromosoma Y en el tamaño de los dientes en un período temprano del desarrollo y un papel regulador del cromosoma Y en la estimulación del creci-

miento. (28)

4. Desde que el síndrome de gigantismo cerebral originalmente fue descrito por Setos y Col. en 1964 se han reportado más de 110 casos cuyas características principales incluyen gran tamaño al nacimiento, crecimiento acelerado en la infancia con edad ósea avanzada, erupción dental prematura, desarrollo sexual normal y estatura normal en el adulto. Los hallazgos físicos son macrocraneo con dolicocefalia, paladar alto, manos y pies grandes con una brazada amplia. Se puede encontrar varios grados de retardo mental. La etiología y patogénesis de este desorden no ha sido definido, aunque se ha propuesto herencia autosómica dominante (17, 18, 19) se siguen considerando la mayoría de los casos mutaciones frescas.

5. Por último cabe mencionar el síndrome de Weaver (32) y el síndrome de Marshall-Smith (34), cuya frecuencia es muy baja, ya que solo se han descrito pocos casos. Ambos se consideran de ocurrencia esporádica.

El primer síndrome se caracteriza por crecimiento acelerado de origen prenatal, ligera hipotonía, edad ósea avanzada, retraso en el desarrollo, llanto peculiar, diámetro bifrontal amplio, occipucio plano, micrognatia, oídos grandes y un filtro largo.

En cuanto al segundo síndrome éste fue primeramente descrito por Marshall en 1971 y se caracteriza por un crecimiento lineal acelerado con edad ósea muy avanzada de origen prenatal. Presentan bajo peso para su talla con deficiencia psicomotor. La cabeza es grande con una frente amplia y tendencia a la hiperetensión, ojos prominentes, escleras azules, ramas mandibulares pequeñas y falanges medias y proximales

anchas. Generalmente estos pacientes mueren de neumonia entre los 3 y 20 meses de edad, ya que presentan problemas congestivos con las secreciones (31-34)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome XYY es una alteración cromosómica con una incidencia de 1:700 en la población masculina y por lo general se ha asociado a varones de talla más alta que el promedio, aunque no se ha aclarado que tan constante sea este hecho, por lo cual puede ser de importancia estudiar citogenéticamente recién nacidos macrosómicos, específicamente buscando un cariotipo 47, XYY y así poder establecer una relación entre macrosomía y la frecuencia del síndrome XYY u otras alteraciones cromosómicas, asimismo como la frecuencia de síndrome genéticos en la población mexicana.

OBJETIVOS

1. Detectar recién nacidos macrosómicos con síndrome XYY por medio del análisis citogenético con tinción normal y bandas G. en una muestra de la población de recién nacidos macrosómicos en el Hospital de Ginec Obstetricia Dr. Castelazo Ayala del I.N.S.S. México, D.F.

2. Establecer la relación y frecuencia de macrosomía y diabetes mellitus en la población de recién nacidos mexicanos y su frecuencia con síndrome genéticos.

3. Determinar la frecuencia y tipo de aberraciones cromosómicas en la muestra estudiada y compararla con el grupo testigo.

HIPOTESIS

La frecuencia de aberraciones cromosómicas y los

síndromes genéticos será significativamente mayor en el grupo de recién nacidos macrosómicos que en el grupo control.

Se propone un aumento en la frecuencia de malformaciones congénitas en recién nacidos macrosómicos hijos de madres diabéticas significativamente mayor que en los recién nacidos testigos.

MATERIAL Y METODOS

Del Hospital Dr. Castelazo Ayala, I.N.S.S., México, D.F. se estudió una muestra suficiente para alcanzar 48 recién nacidos macrosómicos en quienes se practicaron perfiles somatométricos con el antropómetro de Martín y se les realizó estudio citogenético, tomando una muestra de sangre venosa por medio de punción periférica.

La clasificación de los RN conforme a su peso de nacimiento y edad gestacional es útil como elemento válido de comparación para fines estadísticos y valorativos. Jurado García y Ramos Galván (4) han determinado las curvas de crecimiento intrauterino en base al peso y talla de niños mexicanos, las cuales se aplicaron.

La edad gestacional se calculó tomando en cuenta la fecha de la última menstruación, añadiendo una semana más por cada dos meses, o basándose en la valoración de Dubowitz con modificaciones de Ballard (6), las cuales valoran dos aspectos: La madurez neuromuscular y la madurez física.

Si la edad gestacional obtenida en base a la fecha de la última menstruación y a la valoración de Ballard diferió en más de dos semanas, se tomó la última como la más exacta.

El grupo se divide en:

1. RN macrosómicos con antecedentes de diabetes mellitus.
2. RN macrosómicos sin antecedentes de patología materna o paterna.
3. RN macrosómicos con patología genética.

El grupo testigo se obtuvo del mismo hospital del I.M.S.S. y se tomó un control por cada cinco RN macrosómicos del mismo sexo e inmediatos al parto de un caso problema.

La muestra de sangre para el análisis cromosómico de los dos grupos se procesó en la Unidad de Investigación Clínica de Genética Humana, Instituto de Antropología, UNAM, CHN, IMSS.

El cultivo de linfocitos de sangre periférica se realizó de acuerdo con la técnica de Moorhead y Col. (36) en la cosecha, con algunas modificaciones hechas en el laboratorio.

Para visualizar las aberraciones y precisar la región y el cromosoma involucrado se realizó la técnica de bandas G de Seabright (37) con modificaciones realizadas en el laboratorio, y para visualizar la heterocromatina constitutiva se realizó la técnica de Salamanca y Armendares para bandas C (5).

I. Muestra:

- Tomar 5 ml. de sangre venosa periférica de cada individuo, con una jeringa estéril heparinizada.

II. Siembra:

- En una campana de flujo laminar, colocar el material necesario durante 20 minutos.
- Hacer los cultivos por duplicado.
- A cada frasco de cultivo agregar: 0.25 ml. de Fitoheaglutinina (Difco) tipo M., dos gotas de Penicilina Entrepromicina (IQ UI/ml. y 20 pag/ml.).

I ml. de suero fetal de ternera (Gibco), 4 ml. de medio de cultivo McCoy, 12-14 gotas de sangre total sin aguja.

- Homogenizar perfectamente.
- Rotular los frascos.
- Incubar a 37°C durante 68 a 72 horas.

III. Cosecha:

- A las 68 a 72 horas agregar 30/hg. de Colchicina (Merck), equivalente a 5 gotas con pipeta Pasteur de boca ancha, agitar suavemente y dejar actuar durante 30 minutos a 37°C.
- Cambiar los cultivos a tubos cónicos.
- Centrifugar a 1000 rpm durante 15 minutos.
- Desechar el sobrenadante y resuspender el botón suavemente.
- Agregar 10 ml. de solución hipotónica de cloruro de potasio (KCl) 0.075 M.
- Incubar a 37°C. durante 17 minutos.
- Centrifugar a 1000 rpm durante 15 minutos.
- Desechar el sobrenadante y resuspender el botón.
- Agregar 10 ml. de solución fijadora de Carnoy (metanol-ácido acético 3:1).
- Centrifugar a 1000 rpm durante 15 minutos.
- Desechar el sobrenadante y resuspender el botón.
- Agregar 5 ml. de solución fijadora de Carnoy.
- Centrifugar a 1000 rpm durante 15 minutos.
- Repetir los tres pasos anteriores las veces necesarias hasta que el botón quede limpio.
- Dejar en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas.
- Agregar solución fijadora de acuerdo con el tamaño del botón.

- Hacer las preparaciones sobre portaobjetos previamente humedecidos en etanol al 70%, dejando caer las gotas desde una altura suficiente para lograr una adecuada dispersión de los cromosomas.
- Secar en la flama.
- Enjuagar con agua desionizada.

IV. Bandas cromosómicas:

Bandas G:

- Sumergir las laminillas en una solución de tripsina 0.0025% (Difco) + EDTa 0.005% (Merck) en solución salina isotónica a 37°C. a baño María de 2 a 4 minutos.
- Enjuagar dos veces en solución salina isotónica al 0.9% a temperatura ambiente.
- Teñir con Giemsa (Merck) al 4% en solución amortiguadora de fosfatos con PH 6.8 (fosfato ácido de sodio dibásico 0.025 M + fosfato ácido de potasio monobásico 0.025 M) de 3 a 5 minutos.
- Enjuagar con agua desionizada.
- Montar las preparaciones con resina sintética (Harleco).

Bandas C:

- Colocar las laminillas en copas de Koplin con HCL 0.2 N durante 20 minutos.
- Lavar con agua desionizada.
- Colocar las laminillas en Hidroxido de Bario ($\text{Ba}(\text{OH})_2$) 0.1 M a baño María a una temperatura de 37°C. durante un tiempo de 8 minutos.
- Lavar con agua desionizada.
- Colocar las laminillas en un recipiente que contenga solución salina citrato (Cloruro de Sodio (NaCl))

0.3 M + Citrato de Sodio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) 0.03 M) durante dos horas manteniendo la temperatura de 60° a 65°C .

- Lavar con agua desionizada.
- Colorear con Giemsa en buffer fosfato con PH 6.8 de 3 a 5 minutos.
- Lavar con agua desionizada y montar las preparaciones con resina sintética (Harleco).

V. Análisis al microscopio.

Las preparaciones fueron observadas por dos investigadores independientemente y en cada caso se analizaron aproximadamente 50 metafases completas y con buena dispersión.

En este estudio se tomaron como polimorfismos aquellos bloques de heterocromatina constitutiva que presentaban variaciones de más o menos del 50% del bloque considerado normal de acuerdo con los criterios establecidos en el laboratorio y utilizando las mediciones proporcionadas por la conferencia de París. (38)

Se utilizaron como métodos estadísticos: tabulación de datos, cálculo de la Media (X) y Desviación Estandar (D.S.)

RESULTADOS

Se estudiaron 48 recién nacidos macrosómicos de sexo masculino y 11 recién nacidos masculinos control de peso normal atendidos en el Hospital de Ginec Obstetricia Dr. Castelazo Ayala del I.M.S.S. México, D.F., en los cuales se realizó cariotipo con técnica normal y de bandas G, somatometría y estudio clínico.

Los valores antropométricos (X y D.S.) en los RN según la edad gestacional de ambos grupos se observan en la tabla I y II, teniendo en cuenta que el peso fue el parámetro usado como índice fundamental para la clasificación de los dos grupos. La talla y edad materna y paterna de los pacientes aparecen en la tabla III.

En ninguno de los grupos se encontró consanguinidad, ni exposición a mutágenos y teratógenos durante el período de gestación.

En el grupo de RN macrosómicos 28.7% de los padres pertenecían a una clase media que había realizado estudios superiores y 71.3% a una clase baja en comparación a los padres de los RN control, 18.2% clase media y estudio superiores, 81.8% clase baja no hubo antecedentes de alcoholismo ni tabaquismo en ninguno de los dos grupos.

En el grupo control 10 niños nacieron por cesarea (91%) con multiparidad de 63.6% en comparación con el grupo de RN macrosómicos, donde se presentó un porcentaje de 64.6% de cesarea, (31 pacientes) y 87.5% de multiparidad.

En ambos grupos los parámetros de Apgar y Silver fueron similares. En cuanto a los antecedentes de diabetes el porcentaje en ambos grupos fue similar, 36.4% en el grupo control y 35% en el grupo de RN macrosómicos.

En un paciente con peso de 4150 grs, 40 semanas de edad gestacional y 54 cms de talla, se encontró hoyuelos preauriculares bilaterales en el examen físico, entidad autosómica dominante con penetrancia incompleta, sin antecedentes familiares, por lo cual considera una mutación de novo. En el resto de los pacientes no se encontró ninguna alteración en el examen físico.

Ninguno de los pacientes presentó síndrome de Beckwith Wiedemann, de gigantismo cerebral o síndrome de Weaver y Marshall-Smith, entidades que, como ya se señaló son responsables de macrosomía.

Con relación al análisis citogenético debe señalarse que no se encontró ningún paciente con cariotipo 47, XYY, pero que en cambio hubo tres pacientes macrosómicos (6X) y ninguno de los controles, con el cariotipo 46, XYq+, lo que revela un polimorfismo de la heterocromatina constitutiva de la porción distal del brazo largo del cromosoma Y, hallazgo corroborado mediante técnicas de Bandas C.

Tres RN macrosómicos presentaron sitios frágiles comunes: uno en el punto I1p13 (en 4% de las metafases), otro en el punto 2q33 (en 2% de las metafases) y el tercero en el punto 5q31 (en 6% de las metafases leídas).

Los sitios frágiles no fueron observados en ninguno de los controles.

Tabla I Antropometría del grupo de RN macrosómicos según edad gestacional, Media y Desviación Standar. (X y D.S.)

Semanas gest.	37	38	39	40	41	42
Talla X	51.5. cm	52	52.34	53.06	52.64	53.5
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 1	± 1.22	± 1.15	± 1.31	± 1.12	± 1.51
Peso X	3912.5	3965	3997.7	4036.7	4032.1	4264
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 62.5	± 105.9	± 127.2	± 226.4	± 139.9	± 241.1
PC X	35.75	35.5	36.03	36.4	36.37	37.2
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 0.25	± 0.81	± 0.58	± 0.86	± 0.92	± 1.03
PT X	35	35.2	35.24	35.73	35.42	36
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 1	± 0.73	± 0.84	± 1.04	± 0.62	± 1.04
PA X	35.6	34.91	35.34	35.09	34.71	35.7
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 0.9	± 1.03	± 0.71	± 1.2	± 0.74	± 1.28
DBA X	11.3	11.21	11.3	11.44	11.3	11.6
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 0	± 0.21	± 0.48	± 0.28	± 0.28	± 0.3
DBC X	9.35	9.56	9.87	9.63	9.6	10.02
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 0.15	± 0.27	± 0.31	± 0.33	± 0.25	± 0.27
Talla cent. X	34.75	35	34.92	35.2	35.35	35.5
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 1.25	± 1.11	± 0.97	± 0.89	± 0.74	± 1.54
DP X	12.5	12.2	12.62	12.3	12.55	13.4
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 0.3	± 0.49	± 0.44	± 0.42	± 0.32	± 0.41
DB X	11.85	11.45	11.8	11.9	11.82	12.54
n	2	6	13	15	7	5
D.S.	± 0.25	± 0.46	± 0.43	± 0.78	± 0.51	± 0.55

PC: perímetro cefálico; PT: Perímetro torácico; PA: Perímetro abdominal
 DBA: Diámetro bicarotídeo; DBC Diámetro bicarotídeo; DP y DB: Diámetro de
 pierna y brazo.

Tabla II Antropometría del grupo de RV Control a sus 14 años gestacional
Medio y Desviación Estándar. (I y D.S.)

Semanas gest.	37	38	39	40	41	42
Talla I	30	48.75	50.38	50	-	51.5
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0.75	±0.41			
Peso I	2575	3150	3104	3200	-	3650
n	1	2	6	1		1
D.S.		±150	±151			
PC I	33	34.5	34.58	36	-	35.5
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0.5	±0.53			
PT I	32	33.25	33.41	33.5	-	35
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0.25	±0.34			
PA I	30	32.75	32.75	32	-	34
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0.25	±0.9			
DBA I	9.6	10.15	10	10.7	-	11.1
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0.26	±0.48			
DBC I	8.0	8.5	8.7	8.7	-	8.9
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0.4	±0.21			
Talle gest. I	30.5	32.5	33.33	33.5	-	35
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0.5	±0.94			
DP I	10	11.7	10.83	11.7	-	11.9
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0	±0.44			
DB I	9.7	10.85	10.25	10.8	-	11.1
n	1	2	6	1		1
D.S.		±0.13	±0.61			

PC: Perímetro cefálico; PT: Perímetro Torácico; PA: Perímetro abdominal;
 DBA: Diámetro bíscromial;
 DBC: Diámetro bíscrotal; DP: Diámetro de la pierna; DB: Diámetro del brazo

Tabla III. EDAD Y TALLA DE LOS PROCENITORES.
DE LOS RN MACROSOMICOS Y DE LOS CONTROLES

	Edad		Talla	
	(años X y D.S.)		(cms. X y D.S.)	
	Macrosómicos	Control	Macrosómicos	Control
Paterna	32,36 ± 5,68	27,36 ± 3,77	168,6 ± 6,5	167,4 ± 3,55
Materna	28,2 ± 5,25	26,8 ± 5,93	156,1 ± 5,0	152,4 ± 3,31

DISCUSION

El crecimiento, la maduración esquelética y el desarrollo son procesos complejos que dependen de muchos factores diferentes. Existe correlación entre crecimiento ponderal de los hijos y sus padres que habla a favor de factores genéticos, factores humorales que influyen en el crecimiento, en la maduración esquelética y en el crecimiento de los órganos, además, también juegan un papel importante la nutrición y el medio ambiente en el desarrollo somático del ser humano. (28)

La variabilidad del peso al nacimiento se asume tiene una etiología multifactorial, determinada por muchos factores genéticos y ambientales, todos de pocos efectos, por lo que se considera que el fenotipo del infante está influenciado por la suma acumulativa de los efectos poligénicos de los alelos fetales, efectos del medio ambiente uterino y efectos de influencias específicas externas del medio, como serían el alcoholismo y tabaquismo.

Cuando se trata de peso al nacimiento, "genes" y "ambiente" tienen especial significado. Los genes fetales se expresan en el fenotipo que a su vez define los rasgos, el ambiente materno en el cual se desarrolla el feto, incluye herencia extranuclear, en el cual el DNA mitocondrial se transmite al nuevo cigoto del citoplasma al huevo. Esto abarca productos de los genes maternos usados por el cigoto; el ambiente uterino refleja el funcionamiento reproductivo materno, lo cual es función de su propio genotipo.

El ambiente uterino también se ve afectado por el medio ambiente que rodea a la madre, por su historia reproduc-

tiva y su experiencia gestacional. (40)

Según Little y Sing (1987) la variabilidad en el peso al nacer en madres no fumadoras que se puede atribuir a genes fetales es de 43% y 34% al medio ambiente compartido por hermandades. Sin embargo si la madre fuma los genes fetales que influyen en el peso al nacimiento se reducen significativamente en varones. La multiparidad aumenta pero no repona completamente la expresión génica.

Nance y Col (41) en 1983 reportaron que el efecto materno en el tamaño del RN depende de la paridad, hecho también corroborado por nosotros, aumentando de 41% en el primer RN vivo a 54% en el quinto. Así que tres cuartas partes de los efectos maternos presumiblemente son genéticos, mientras que el balance proveniente de influencias ambientales que son únicas en cada madre, tienen un feto uniforme y directo en todos sus hijos.

Ulrich (42) también reportó que los hijos de madres multiparas son más pesados que los primogénitos, jugando probablemente un papel importante la perfusión sanguínea más baja en primigrávidas y los mecanismos inmunológicos.

Se sugiere una influencia directa del cromosoma sexual y en el crecimiento, maduración y desarrollo de los órganos, por el hecho de que en niños normales la talla y la edad ósea se incrementan con la edad cronológica, mientras que en pacientes con complemento cromosómico XXY y XO existe una discrepancia entre estos valores.

En contraste al crecimiento corporal, la maduración esquelética parece estar influenciada solo por genes localizados en el cromosoma Y, menos que por genes localizados tanto

en el cromosoma X como Y. (28)

Pacientes con un complemento cromosómico XO muestran un ligero retardo en la edad ósea comparado con niñas normales. En el síndrome de Klinefelter se encuentra una edad ósea similar a pacientes normales de la misma edad. La edad ósea de varones con dos cromosomas Y rara vez se ha reportado en la literatura, y en los pocos casos mencionados, ésta parece ser normal o retardada.

Buhler y Col. (28) en 1980 sugieren que los factores responsables del retardo en la edad ósea están localizados en la porción que corresponde al brazo largo del cromosoma Y, y los factores que promueven el crecimiento se localizan tanto en el brazo corto y largo del cromosoma Y, así como en el cromosoma X, demostrándose la importancia de un segundo cromosoma X en pacientes con el síndrome de Turner que presentan talla baja.

El hecho de que en este trabajo no se encontró ningún paciente con el síndrome XYY no debe desalentarnos, teniendo en cuenta que la muestra era solo de 48 RN macrosómicos y la incidencia de este síndrome en la población masculina es de 1:700 como ya se había mencionado anteriormente. Se estimó que teniendo en cuenta la incidencia en RN normales con cariotipo XYY y la valoración estadística en cuanto a su frecuencia como factor etiológico de la macrosomía y considerando además factores éticos, económicos y sociales, el número de individuos estudiados era suficiente para realizar este trabajo.

Fue de gran interés encontrar un 6% de los pacientes macrosómicos con un polimorfismo, el Yq+, teniendo en cuenta un estudio en 6691 RN en el área de Arhus (Dinamarca) en donde se encontró 2.6% de Yq+, no habiendo diferencias significativas

en la talla y peso de los RN con Yq+ y los controles, (43) lo mismo que en 1977 Pantil y Lubs (39) en 4400 RN solo encontraron una frecuencia de Yq+ de 1%.
(44)

La variante Yq+ es el polimorfismo más frecuente en la población general, debiéndose este incremento en la mayoría de los casos a duplicación de la parte distal del brazo largo del cromosoma Y. Se ha sugerido que los genes en la parte brillante y fluorescente del brazo largo del cromosoma Y podrían tener una influencia en la función mental.
(44)

El bloque heterocromático del cromosoma Y, que corresponde a la porción distal del brazo largo, (banda q12) se considera normal cuando ocupa la mitad de la longitud del brazo largo, y polimorfismo Yq+ si posee 50% más de la heterocromatina constitutiva del bloque normal, por lo cual el parámetro para Yq+ fue un bloque heterocromático igual o mayor que el brazo largo del cromosoma 18.

Además para considerar como polimorfismo un bloque de heterocromatina constitutiva solo se tomaron como tales aquellos casos en que coincidió la observación de dos investigadores y en los que el polimorfismo estuvo presente en por lo menos 75% de las metafases analizadas. En todos los casos el polimorfismo se determinó mediante técnica de bandas C. Estos criterios permiten una cuantificación más exacta de las variaciones dado que se tiene como referencia el tamaño relativo del bloque heterocromático al tamaño del brazo cromosómico correspondiente. Para visualizar mejor esta relación se establecen además parámetros comparativos con el tamaño de porciones cromosómicas con cromosomas fácilmente identificables en la misma metafase, eliminando así las variaciones artificiales que ocurren de una metafase a otra en el mismo sujeto.

Se ha demostrado mediante experimentos de hibridación que la heterocromatina constitutiva consta de ADN satélite o repetitivo, el cual corresponde al ADN de replicación tardía (45), habiéndose aislado cuatro fracciones de ADN satélite humano, las cuales presentan diferentes densidades y se les ha denominado fracción I, II, III y IV. Por medio del método de hibridación in situ estas cuatro fracciones de ADN satélite humano han sido localizadas citológicamente. El ADN satélite I tiene una distribución cromosómica dispersa; el ADN satélite II está localizado en las áreas heterocromáticas de los cromosomas I y 16 y en menor cantidad en el cromosoma 9, y el ADN satélite IV presenta una estrecha afinidad con la heterocromatina del cromosoma 9 y prácticamente no hibridiza con los cromosomas I y 16, pero sí en forma importante con las áreas heterocromáticas de los grupos D y C.

En la porción distal del cromosoma Y, que corresponde al área fluorescente con los métodos de bandas Q, y la porción intensamente teñida con bandas C, se localizan las diferentes clases de ADN satélite o repetitivo que se han demostrado en el genoma humano. (46)

Las variantes de las regiones heterocromáticas se comportan como rasgos mendelianos, lo cual ha sido útil para determinar el origen paterno y materno en las aberraciones cromosómicas, para precisar en que división meiótica ocurrió una no disyunción, para identificación de homo o heterocigocidad entre gemelos, como prueba de paternidad y como marcadores para localizar genes. (47)

Desde el punto de vista evolutivo es interesante señalar que cierta cantidad de heterocromatina está evolucionando como un factor de seguridad que permite en mayor grado la variabilidad del que tendría un sistema estable, compuesto

solamente por eucromatina. Es probable que la asociación de secuencias repetitivas de bases nitrogenadas permitan un mayor número de mutaciones no deletéreas que en algún momento puedan lograr cierta ventaja selectiva. Este sería un papel protector de la heterocromatina sobre áreas que al ser afectadas por factores ambientales mutagénicos podrían ocasionar graves fallas en los procesos de diferenciación y desarrollo.

A pesar de que los polimorfismos de heterocromatina constitutiva, la cual se encuentra en las regiones centroméricas y pericentroméricas de los cromosomas, en las porciones organizadoras del nucleólo, en las constricciones secundarias de los cromosomas I, 9 y 16 y en la porción distal del brazo largo del cromosoma Y, son frecuentes en la población, es posible que al ocurrir variaciones apreciables en un mismo sujeto, o en un determinado genotipo, puedan alterar el equilibrio normal eucromatina - heterocromatina de tal manera que los procesos de regulación se distorcionen y esto se traduzca en una malformación congénita.

En un estudio de 5471 RN de madres diabéticas realizado entre 1958 y 1969, North y Mazandar (8) encontraron un exceso en el peso de los RN tanto en nacidos muertos como en nacidos vivos en todas las edades gestacionales, asimismo en otros estudios realizados, Cummins en 1980 (9) encontró un porcentaje elevado de niños macrosómicos, sin embargo ya que la macrosomía fetal está condicionada a la hiperplasia pancreática y beta, a su vez, a la hiperglucemia, la macrosomía no se observa más que en diabéticas genuinas con disglucosis, pero no en prediabéticas sin trastornos en la glucoregulación.

(10)

Dado los resultados obtenidos en este estudio se tiene la fuerte sospecha de que el factor genético debe haber

jogado si acaso un mínimo papel, y que en cambio tales diferencias pueden atribuirse sin mucha duda a la influencia del medio ambiente, especialmente si comparamos las tallas paternas y maternas de los RN macrosómicos y del grupo control (tabla III), asimismo indica lo anterior, la cifra de antecedentes de diabotes en ambos grupos, la cual fue similar, teniendo en cuenta que ninguna madre de los RN estudiados se clasificó como diabética.

En este trabajo no se encontró ningún síndrome clínico responsable de macrosomía como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, del cual Thornburn y Col. en 1970 describieron seis casos en negros jamaicanos y estimaron una incidencia de 1:13700 nacimientos. (28)

Tampoco se encontraron los síndromes de Soto, Weaver y Marshall Smith, entidades que tienen una incidencia tan baja en la población mundial por lo cual consideramos que esta misma prevalece en la población mexicana, apoyando el hecho de no haber encontrado los síndromes mencionados.

Los primeros sitios frágiles fueron descritos en 1965 adquiriendo más importancia cuando fue reconocido el síndrome del X frágil asociado con retardo mental.

Se consideran sitios frágiles donde los cromosomas son propensos a romperse especialmente si los linfocitos se cultivan en medios especiales como TC 199, el cual carece de ácido fólico y timidina, sin embargo existen sitios frágiles para los cuales esto no es importante, llamados "sitios frágiles comunes", en donde estas rupturas no son inducidas, no se heredan en forma mendeliana y solo se observan en una pequeña proporción de metafases. Actualmente Sutherland (1983) se refiere a estos como "hot spots" o "lesiones autosómicas".

Es poco claro si los sitios frágiles comunes tienen importancia clínica directa, pareciendo improbable que tengan algún efecto en la reproducción, habilidad mental u otra expresión fenotípica. (50)

Actualmente se sabe que oncogenes y algunos genes poco activos de células diferenciadas se pueden localizar en o cerca de sitios frágiles donde agentes carcinogénicos pueden actuar y producir cáncer. Se encontró que carcinógenos como radiaciones gamma y diferentes mutógenos químicos rompen los cromosomas en los sitios frágiles.

Los hallazgos de defectos cromosómicos recurrentes en muchos cánceres humanos apoyan la idea que rearrreglos cromosómicos juegan un papel importante en la carcinogénesis, la evidencia de esto se observa en los tres síndromes mejor caracterizados de rompimientos cromosómicos como son el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la Ataxia telangiectásica. (51)

En nuestro estudio se encontraron tres pacientes pertenecientes al grupo de RM macrosómicos con lesiones autosómicas en los puntos 2q33, (en 2q33.3 se localiza el gen para la dehidrogenasa isocitrato soluble) 5q31, (entre 5q31-q35 se localizan los genes para la resistencia a la emetina y la proteína ribosomal S14) y 11p13, (entre 11p11-p12 se encuentra el gen para fosfatasa ácida 2) (49) no conociéndose todavía su importancia, sin embargo hay que tener en cuenta que en estas rupturas hay cambios estructurales en el cromosoma, en la función génica y en el funcionamiento celular.

BIBLIOGRAFIA

1. Magnus, P. Further evidence for a significant effect of fetal genes on variation in birth weight. *Clin. Genet.* 26:289, 1984.
2. Jasso, L. *Neonatología práctica* 2^a Ed. Manual Moderno, México, D.F. 1983, p.p. 248-250.
3. White, P. Diabetes Mellitus in Pregnancy. *Clin. Perinatol.* 1:331, 1974.
4. Jurado García, E. *Bol. Méd. Hosp. Inf. de Mex.* 28:163-193, 1970.
5. Salazarca, G.F. y Arredáres, S.S. o bands in human metaphase chromosomes treated by barium hydroxido, *Ann. Genet.* 17:135, 1974.
6. Ballard, J., Kazmier, K y Driver, N.A. simplified assessment of gestional age. *Pediatr. Res.* II:374-375, 1977.
7. González Merlo, J. y Del Sol Fernández, J.R. Enfermedades coexistentes o que complican la gestación. *Obstetricia.* 24:345-351, 1982.
8. North, A.F., Mazumbar, S. y LOgrillo Vito, M. Birth weight gestational age and perinatal' death in 5471 infants of diabetic mothers. *J. Pediatr.* 90:444-447, 1977.
9. Cummins, N. y Morrish, N.: Follow up of children of diabetic mothers. *Arch. Dis. Child.* 55:259-264, 1980.

10. Llusia, J.B. Patología endocrina de la gestación. Gigantismo fetal. *Endocrinología de la mujer*. 6^a Ed. Editorial Científico médica, Barcelona. 1982. p.p. 951-971.
11. Davies, D.P. Size at birth and growth in the first year of life of babies who are overweight and underweight at birth. *Proc. Nutr. Soc.* 39:25-33, 1980.
12. Freinkel, N. Metabolic changes in Pregnancy. *Textbook of Endocrinology*. 7^a Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1985. p.p. 438-451.
13. Smith Dean, F., Mihm, F.G. y Flynn, M. Chronic Alveolar Hypoventilation Secondary to Macroglossia in the Beckwith-Wiedemann Syndrome.
14. Wiedemann, H.R. Complex malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie-un syndrome nouveau. *J. de Génét. Humaine*, 13:223, 1964.
15. Smith, D.W. Beckwith Wiedemann Syndrome. *Recognizable Patterns of Human Malformations*. 3^a Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1982, p.p. 130-132.
16. Sotelo Avila, C. Gonzalez Crussi, F. y Fowler, J.W. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann Syndrome; their oncogenic potential. *J. Pediatr.* 96:47-50, 1980.
17. Smith, D.W. Sotos Syndrome. *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 3^a Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1982, p.p. 122.
18. Zonana, J. Sotos, J.F., Ronshe, C.A., Fisher, D.A., Elders M.J. y Rimoin, D.L. Dominant inheritance of cerebral gigantism. *J. Pediatr.*, 91:251-256, 1977.

19. Smith, A. Farrar, J.R. Silink, M. Judzewith, R. Investigations in dominant testis Syndrome. *Ann Génét.*, 24:226-228, 1981.
20. Jacobs, P.A., Brunton, M. Melville, M.M. Brittain, R.P. y Mc. Clement, W.F. Aggressive behavior, mental subnormality and the XYY male. *Nature*, 208:1351-1352, 1965.
21. Buentello, L. Armenderes, S.S. Estudio cromosómico en prisioneros del sexo masculino en una penitenciaría mexicana. *Rev. Invest. Clin.*, 23:257-260, 1970.
22. Hook, E.B. Racial Differentials in the prevalence Rates of Males with Sex Chromosome Abnormalities (XYY, XYY) in Security Setting in the United States. *Am. J. Hum. Genet.*, 26:504-511, 1974.
23. Ratcliffe, S.G., Melville, M.M. Stewart, A.L. y Jacobs, P.A. Chromosome studies of 3500 newborn male infants. *Lancet I.* 121-122, 1970.
24. Hamerton, J.L. Abnormal Sex Chromosome Complement in the Male. Chromatin Negative Male with two Y Chromosome. *Human Cytogenetics. Clinical Cytogenetics. Vo. II.* Academic Press N.Y. y London. 1971. p.p. 41-64.
25. Nielsen, J. Friedrich, U. y Zeuthens, E. Stature and Weight in Boys with the XYY Syndrome. *Hum. Genet.*, 14:66-68, 1971.
26. Smith, D.W. Recognizable Patterns of Human Malformations. XYY Syndrome. 3^a Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1982. p.p. 62-63.

27. Bender, B.G. Puck, M.H., Salbenblatt, J.A. y Robinson, A. The development of four unselected 47. XYY boys. Clin. Genet., 25:435-445, 1984.
28. Buhler, E.M.A. Sinopsis of the Human y Chromosome. Hum. Genet., 55:145-175, 1980.
29. Houghton, J.A. The Study of Chromosome non-disjunction in Man. Ir. Jour. of Med. Scie., 150:357-366, 1981.
30. Bender, B., Fry, E. Pennington, B. Puck, M., Salbenblatt y Robinson A. Speech and Language Development in 41 Children with Sex Chromosome Anomalies. Pediatr. 71:262-266, 1983.
31. Smith, D.W. Recognizable Patterns of Human Malformation. Weaver Syndrome. 3^a Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1982. p.p. 128-129.
32. Weaver, D.D., Graham, C.B. Scott, C.R. y Smith, D.W.A. new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. J. Pediatr., 84:547, 1974.
33. Marshall, R.E., Graham, C.B., Scott, C.R. y Smith, D.W. Syndrome of accelerated skeletal maturation and relative failure to thrive. A newly recognized clinical growth disorder. J. Pediatr., 78:95, 1971.
24. Smith, D.W. Recognizable Patterns of Human Malformation. Marshall Smith Syndrome 3^a Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1982. p.p. 128-129.
35. Arakaki, D.T. y Sparkes, R.S. Microtechnique for culturing leucocytes from Whole blood. Cytogenetics 2:57-60, 1963.

36. Moorhead, P.S., Nowel, P.C., Mellman, W.J., Battips, D. y Hungerford, D.A. Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood, *Exp. Cell. Res.*, 20:613-616, 1960.
37. Seabright, M.A.A. rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* I:971-972, 1971,
38. Paris Conference. Standardization in human cytogenetics. *Birth Defects: Original Article Series VIII*, No. 7, 46, 1971.
39. Pantil, S.R. y Luba, H.A.A. possible association of long Y chromosomes and fetal loss. *Hum Genet.* 35:233-235, 1977.
40. Little, R.E. y C.F. Sing. Genetic and environmental Influences on Human Birth Weight. *Am. J. Hum. Genet.* 40:512-526, 1987.
41. Nance, W.E., Krazer, A.A., Corey, L.A. Winter, P.M. y Eaves, L.J.A. casual analysis of birthweight in the offspring of monozygotic twins. *Am. J. Hum. Genet.* 35:1211-1223, 1983.
42. Ulrich, M. Fetal Growth Patterns in a Population of a Danish Newborn Infants. Odense, Denmark. *Acta Paediatr. Scand.* (Suppl) 292:5, 1982.
43. Videbech, P., Nielsen, J. Wohlert, M. Eriksen, G. Hansen, K.B., Hvidman, L. y B. Krag Olsen. The impact of large Y chromosome on pregnancy, foetus and birth. *Clin. Genet.* 26:281-288, 1984.

44. Nielsen, J. y E. Nordland. Length of Y chromosome and activity in boys. *Clin. Genet.* 8:291-296, 1975.
45. Ganner, E. y Evans, H.J. The relationship between patterns of DNA replication and of quinacrine fluorescence in the human chromosome complement. *Chromosome* 35:326, 1971.
46. Evans, H.J., Gosdon, J.R. Mitchell, A.R. y Buckland, R.A. Location of human satellite DNA_g of the Y chromosome. *Nature* 251:346, 1974.
47. Craig-Holmes, A.P. C Band polymorphism in human populations. *Eni Population cytogenetics. Studies in humans.*
Hook, B.E. y Porter, H.L. Ed. Academic Press Inc. N.Y. 161, 1977.
48. Thorburn, M.J., Wright, E. S., Miller, G.G. y Smith Read, E.H.M. Exomphalos-macroglossia-gigantism Syndrome in Jamaican infants. *Am. J. Dis. Child.* 119:316-321, 1970.
49. McKusick, V.A. Mendelian Inheritance in Man. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London. 1986. p.p. IXII-IXVIII.
50. Sutherland, G.R. y F. Hecht. Fragile sites on Human Chromosomes, Oxford University Press, New York. 1985. p.p. I-45.
51. De Vito, V.T., Hellmann, S. y Rosenberg S.A. Important Advances in Oncology 1986. Chromosomal Rearrangements, Genes and Fragile sites in Cancer. Clinical and Biological Implications. p.p. II7-122.