

---

# Un caso de hipoplasia cerebelar humana asociada a consanguinidad múltiple

HUMAN CEREBELLAR HYPOPLASIA RELATED TO MULTIPLE CONSANGUINITY: STUDY OF A CASE

---

Carlos Scotto E.<sup>1</sup>, Mónica Paredes A.<sup>2</sup>, Gioconda Manassero M.<sup>3</sup>

## RESUMEN

Se reporta el estudio de tres pacientes con un alto grado de consanguinidad. Dos hermanos (hermano y hermana) y un primo hermano de 07, 12 y 03 años respectivamente, con un cuadro clínico de hipoplasia cerebelar severa caracterizada por la presencia de una anomalía en la conformación de las estructuras supratentorial e infratentorial. Presentaron un vermis rudimentario y un tronco cerebral de pequeño tamaño, encontrándose incrementada la cisterna prepontina y una inserción alta del tentorio. Además, presentaron disgenesia del cuerpo calloso, no apreciándose otras alteraciones a nivel de las estructuras supratentoriales ni asimetría en las circunvoluciones cerebrales. Los pacientes presentaron incoordinación en los movimientos de los ojos y de la cabeza, estrabismo, ptosis bilateral y oftalmoplejia leve; así mismo, ligera macrocefalia, orejas prominentes, escoliosis, presencia de lesiones hiperpigmentadas en la piel y otras manchas hipopigmentadas, hipotonía troncal y axial, nistagmus, bajo peso al nacimiento (2,7 a 2,9 Kg), problemas para la deglución de alimentos sólidos, retardo en el crecimiento y bajo coeficiente intelectual con un vocabulario limitado compuesto por palabras de dos sílabas.

## PALABRAS CLAVE

Hipoplasia cerebelar, herencia autosómica recesiva, consanguinidad.

## ABSTRACT

A case of high degree-consanguinity in three patients of 07, 12 and 03 years old (brother, sister and first cousin, respectively) is reported. These patients have cerebellar hypoplasia with anomalous supratentorial and infratentorial structures, rudimentary vermis and small brain trunk, prepontine cisterna shows increased size and high insertion of tentorius is present. Besides, all of the three patients showed callosum corpus dysgenesis, with no other anomalies in supratento-

rial structures or asymmetric brain sulcus. Patients presented poor eye coordination and head movements, strabismus, bilateral ptosis and mild ophthalmoplegic features. Also, they showed mild macrocephaly, prominent ears, troncal, and axial hypotony, nystagmus, low birth-weight (2,7 - 2,9 Kg), troubles on solid foods deglution, low growth rate and low IQ with limited vocabulary of two syllable words.

## KEY WORDS

Cerebellar hypoplasia, recessive inheritance, consanguinity.

## INTRODUCCIÓN

El cerebelo en el ser humano empieza a desarrollarse entre la octava y novena semana de edad gestacional a partir de los dos planos alares simétricos y situados en la parte rostral del romboencéfalo. Estos planos crecen entre los días 34 y 42, fusionándose en la línea media dando origen al vermis. El crecimiento en dirección lateral genera los hemisferios cerebelosos. Los defectos a nivel de la línea media del cerebelo son consecuencia, por tanto, de una falta de desarrollo de los esbozos de los planos alares en dirección medial. Por eso, los defectos completos de la línea media del cerebelo, como en el síndrome de Joubert, o los defectos parciales, como en el síndrome de Dandy-Walker, tienen un origen en una época precoz del desarrollo embrionario. A diferencia de la génesis de los hemisferios cerebrales, a partir del prosencéfalo dando lugar al telencéfalo alrededor de la sexta semana de desarrollo embrionario y que se da en una sola dirección, el proceso de proliferación neuronal en el cerebelo es tardío (entre la octava y decimosexta semana), siguiendo dos direcciones neuroepiteliales distintas. Por todo lo mencionado, pese a la identificación de las diferentes patologías malformativas que producen anomalías en ésta estructura durante el desarrollo embrionario, no se conocen con exactitud los mecanismos celulares (diferenciación, proliferación y migración celular) y moleculares (génicos y cromosómicos) de las mismas<sup>1</sup>.

---

1 M.Sc., Blgo., Laboratorio de Investigación Animal, Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas – Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima – Perú.  
Email: carlosscotto@yahoo.com

2 Ph.D., Blgo., Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana – Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú.

3 M.D., Facultad de Medicina Humana – Universidad Particular Ricardo Palma. Lima – Perú.

**MATERIAL Y MÉTODO**

Con el consentimiento informado y de acuerdo a los artículos 20, 21, 22, 23 y 24 de las normas éticas de la Declaración de Helsinki (2004)<sup>2</sup>. Se analizaron tres individuos emparentados, dos hermanos (hermano y hermana) y un primo hermano de 07, 12 y 03 años respectivamente con un cuadro clínico de hipoplasia cerebelar severa. Se construyó el árbol genealógico con la información disponible de los mismos familiares abarcando un total de seis generaciones completas para dilucidar la forma de herencia. La sintomatología descrita fue proporcionada tanto de los familiares de los pacientes, como de los gráficos de las resonancias magnéticas.

**RESULTADOS**

En la Figura N° 1, se puede observar el árbol genealógico de la familia de origen peruano. Tres de los miembros son producto de matrimonios consanguíneos y presentan un tipo de hipoplasia cerebelar cuyo diagnóstico no ha sido determinado con certeza.

Los matrimonios consanguíneos con hijos afectados se realizaron entre primos hermanos en primer grado, los cuales tuvieron dos hijos afectados de diferente sexo (generación V), y entre primos en segundo grado, que compartían el mismo bisabuelo; ellos tuvieron un hijo afectado y otro sano. Según la mayoría de reportes científicos la hipoplasia cerebelar es de tipo autosómica recesiva.

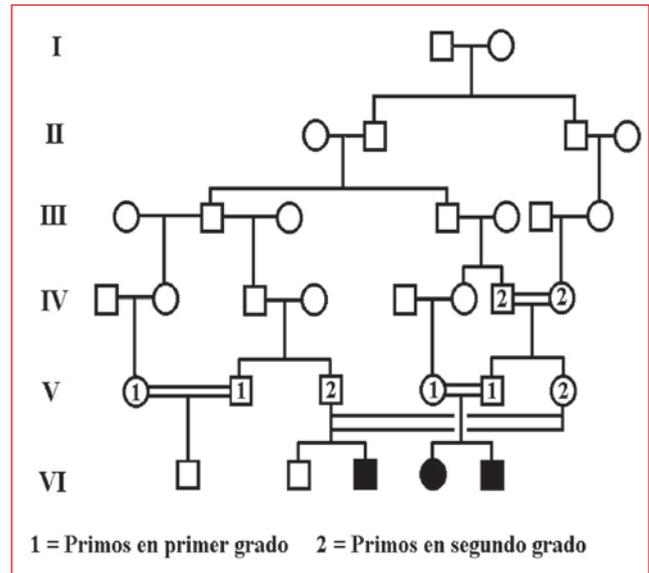
En este caso, los tres miembros afectados serían homocigotos recesivos y los cuatro padres deberían ser todos heterocigotos para la anomalía. Existe además un matrimonio entre primos hermanos que ha tenido un hijo sano, pero cuyo padre posee un hermano con un hijo afectado.

Según el árbol genealógico, parece ser que el alelo “defectuoso” debió de estar presente en la familia, se transmitió y expresó con los casamientos consanguíneos entre los abuelos que eran primos en segundo grado en la generación IV.

Estos casamientos debieron introducir en el árbol familiar un grado de consanguinidad mayor al 50 por ciento entre los cuatro padres con hijos afectados. Por otro lado, el otro matrimonio de la generación V con un hijo sano debe, según las leyes de Mendel que rigen esta anomalía tener una probabilidad del 50 por ciento de poder concebir un hijo con la enfermedad como se aprecia en este análisis.

Las neuroimágenes por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de los pacientes mostraron desarrollo rudimentario del vermis cerebelar y un tronco cerebral de pequeño

**Figura N° 1**  
**Árbol genealógico mostrando los casamientos consanguíneos durante 06 generaciones. Las figuras totalmente sombreadas corresponden a los individuos afectados.**

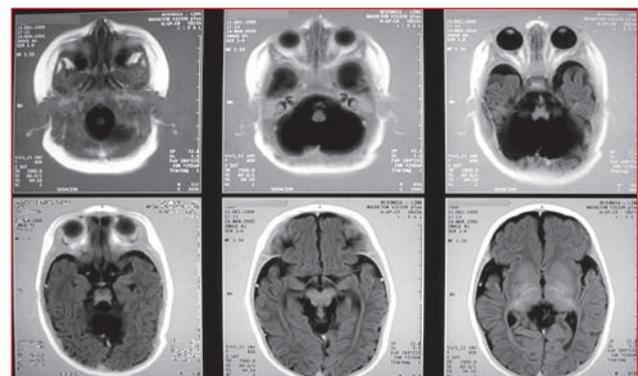


tamaño. El cuerpo calloso presentó una disgenesia en sus distintos segmentos. No se apreció otras alteraciones a nivel de las estructuras supratentoriales ni asimetría en las circunvalaciones cerebrales (Figuras N° 2 y N° 3).

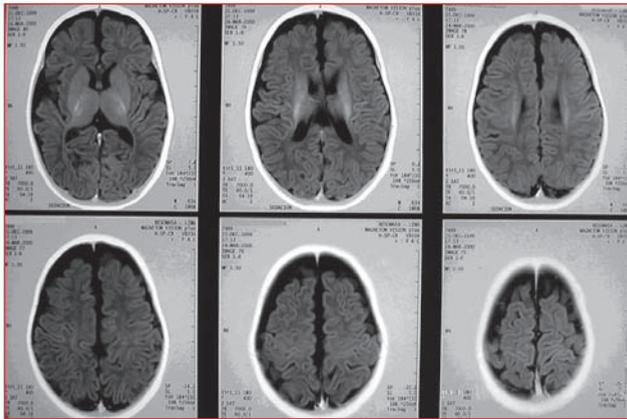
**DISCUSIÓN**

Los primeros análisis de laboratorio de los tres pacientes no mostraron anomalías en la composición de aminoácidos en el plasma sanguíneo ni en los metabolitos de la orina.

**Figura N° 2**  
**RMN transversal inferior del cráneo del paciente varón de 03 años de edad.**



**Figura N° 3**  
**RMN transversal superior del cráneo del paciente varón de 03 años de edad.**



Además, no se realizó ningún tipo de análisis cromosómico por no considerarse necesario. Inicialmente, el análisis de los síntomas clínicos llevaron a plantear tres posibles enfermedades: el síndrome de Joubert (ataxia cerebroespinal), una mutación que produce una glicoproteína defectuosa (CGD) o, esfingolipidosis debido a la presencia de ácidos grasos de cadenas muy largas. Sin embargo, se detectó en los tres pacientes un nivel significativamente alto de inmunoglobulinas sanguíneas principalmente de la IgM. Hasta el momento, ha sido imposible determinar con certeza el origen de la enfermedad, por lo cual no se ha llegado al diagnóstico preciso de la misma.

### De la hipoplasia cerebelar

El primer caso de hipoplasia cerebelar fue reportado por Crouzon<sup>3</sup> en 1929 en dos hermanos afectados. En 1958, se detectó la relación de la consanguinidad con la enfermedad. Después, se han detectado varios tipos de hipoplasia cerebelar, las cuales han sido denominadas en conjunto: desórdenes cerebelo parenquimales (CPD) y se clasifican como: CPD I (Aplasia del vermis cerebelar), CPD II (Desorden cerebelo parenquimal de tipo recesivo), CPD III (Hipoplasia celular granular cerebelar congénita y retardo mental), CPD IV (Agenesia del vermis cerebelar o Síndrome de Joubert-Boltshauser) y CPD V (atrofia espinodental o disineria mioclónica cerebelar de Hunt).

Todos los desórdenes parenquimales cerebelosos reportados tienen en común el presentarse como producto de la consanguinidad, heredándose en forma autosómica recesiva. Clínicamente presentan retardo mental y psicomotor, ataxia, hipotonía muscular, polidactilia y problemas oculomotores<sup>4</sup>.

En 1955<sup>5</sup>, se informó la presencia de agenesia parcial del vermis y los hemisferios cerebelosos en siete individuos que padecían de temblores (ataxia) e hipotonía muscular. También

publicó a una familia de tres hermanas con los mismos síntomas que murieron entre los 04 y 08 años. En 1969, Joubert y colaboradores<sup>6</sup> describieron a cuatro hermanos franco-canadienses con la misma anomalía: rápido movimiento de los ojos, ataxia, y retardo mental y psicomotor y cuyas autopsias y encefalogramas mostraban una aplasia y/o hipoplasia del vermis cerebelar.

Posteriormente, varios trabajos han tratado de tipificar fenotípicamente con exactitud al síndrome de Joubert para diferenciarlo de otras variantes de hipoplasia cerebelar<sup>7,8,9,10,11</sup>.

Sin embargo, Boltshauser<sup>11</sup> cuestiona diferentes artículos que ligaron erróneamente pacientes con el síndrome de Joubert, estando asociados a la enfermedad orofacial digital II y VI y con malformaciones cerebrales, o asociadas con la enfermedad de Gaucher tipo 1.

Además, Haug y colaboradores<sup>12</sup> sostienen que el síndrome de Joubert puede ser caracterizado en forma adecuada por un patrón de neuroimagen en el que se observa como una fisura sagital del vermis y un agrandamiento del cuarto ventrículo, el cual se caracteriza por tener la forma de alas de murciélago en un corte axial.

También, el pedúnculo del cerebelo es anormalmente delgado y perpendicular a la base del cerebro con disgenesia de la porción ítmica del cerebro en la unión ponto-mesencefálica.

Esta unión ha sido descrita como la llamada “señal molar” que se puede observar con una apropiada angulación en una imagen axial. Se considera que es un adecuado dato clínico que permite diferenciar el síndrome de Joubert de otros como el síndrome de Dandy-Walker<sup>13</sup>.

Sin embargo, Satran y colaboradores<sup>14</sup> mencionan que los mismos síntomas ocurren en distintas malformaciones cerebelares que incluyen el síndrome de Joubert confundiendo así el diagnóstico clínico.

### Del análisis molecular y cromosómico

Estudios moleculares han identificado que la enfermedad de Joubert y otras hipoplasias cerebelares están ligadas a una región del brazo corto del cromosoma 9, y a una delección en el cromosoma 17.

Sin embargo, en otros individuos con la misma enfermedad no se ha presentado la misma asociación. Se concluye que esta enfermedad es clínica y genéticamente muy heterogénea no descartándose la posibilidad de asociación a otros loci aún por descubrir<sup>15</sup>.

### De las gammaglobulinas

Existen algunas enfermedades raras que producen desórdenes en el sistema inmunitario humoral por alteraciones en la sangre de los niveles normales de las inmunoglobulinas humanas (IgG, IgA, IgM, IgE e IgD). Estas anomalías presentan una gran diversidad clínica lo cual dificulta su diagnóstico. Entre ellas tenemos a la Inmunodeficiencia celular con inmunoglobulinas anormales o síndrome de Nezelof<sup>16</sup>, y la Inmunodeficiencia con paladar hendido, cataratas, hipopigmentación y ausencia del cuerpo calloso<sup>17</sup>.

La forma de herencia es desconocida y en algunas es de tipo autosómica recesiva. Siempre se reportan niveles anormalmente altos de algunas de las inmunoglobulinas mencionadas asociados con algunos síntomas neurológicos semejantes a las hipoplasias cerebelares.

### Del análisis del árbol genealógico

En 1977, Boltshauser e Isler<sup>18</sup>, describieron tres casos en los que dos de los pacientes eran hermanos.

Posteriormente en 1981, Boltshauser publicó que dos hermanas afectadas con hipoplasia cerebelar, provenientes de padres consanguíneos estaban asociados al síndrome de Joubert, el modo de herencia sería autosómica recesiva.

Considerando los antecedentes presentados en este artículo, la mayoría de las hipoplasias cerebelares como los síndromes de Joubert, Cogan, Coach, Barth, Hoyeraal-Hreidarsson, Ritscher-Schinzel, Marden-Walker, Walker-Warburg y otras aún poco conocidas, se heredan de forma autosómica recesiva basándose en el análisis de los árboles genealógicos de los individuos hermanos y primos consanguíneos, y con un máximo de dos generaciones<sup>1,5,19</sup>.

### CONCLUSIÓN

Analizando el árbol genealógico de la familia, se destaca la presencia de múltiples matrimonios consanguíneos entre primos hermanos de primer y segundo grado, así como entre parientes de generaciones distintas durante seis generaciones, lo que permitió que se expresara una malformación congénita poco común. Se concluye de acuerdo a los antecedentes (a las leyes de Mendel<sup>20</sup>) que la forma de herencia de esta hipoplasia cerebelar es de tipo autosómica recesiva.

M.Sc., Blgo., Carlos Scotto E.  
Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas  
Universidad Nacional Federico Villarreal

### REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Bertini E & Campos-Castelló J. Ataxias congénitas de origen genético con anomalías estructurales del cerebelo. *Revista de Neurología*. 1999; 28(161):63-68.
2. Declaración de Helsinki. Asociación Médica Mundial. 2004. Internet: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>
3. Crouzon O. Atrophie cerebelleuse idiologique, in etudes sur les maladies familiales nerveuses et dystrophiques. Paris 1929; 90-111.
4. McKusick Víctor. Mendelian inheritance in man. Editorial Johns Hopkins University Press. 9<sup>th</sup> edition, Baltimore 1990; 1082-1083.
5. Saravia J & Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am. J. Med. Genet*. 1992; 43:726-731.
6. Joubert M, Eisinger J, Robb J, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 1969; 19:813-825.
7. Maria B, Hoang K, Tusa R, Mancuso A, Hamed L, Quisling R, Hove M. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J. Child. Neurol*. 1997; 12:423-430.
8. Pellegrino J, Lensch M, Muenke M, Chance P. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 1997; 72:59-62.
9. Steinlin M, Schmid M, Landau K, Boltshauser E. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics*. 1997; 28:204-211.
10. Sztriha L, Al-Gazali L, Aithala G, Nork M. Joubert's syndrome: new cases and review of clinicopathologic correlation. *Pediatr. Neurol*. 1999; 20:274-281.
11. Boltshauser E. Joubert syndrome: More than lower cerebellar vermis hypoplasia, less than a complex brain malformation. *American Journal of Medical Genetics* 2002; 109:332.
12. Haug K, Khan S, Fuchs S, Koning R. OFD II, OFD VI, and Joubert syndrome manifestations in two sibs. *Am. J. Med. Genet*. 2000; 13:135-137.

13. Maria B, Quisling R, Rosainz L, Yachnis A, Gitten J, Dede D, Fennell E. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. *J. Child. Neurol.* 1999; 14:368-376.
14. Satran D, Piertpont M, Dobyns W. Cerebelo-oculo-renal syndromes including arima, senior-loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 86(5):459-569.
15. Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, Rueschendorf F, Nur-E-Kamal M, Reis A, Bayoumi R. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosomes 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65:1666-1667.
16. Nezelof C, Jammot M, Lortholary P, Labrune B, Lamy M. 1964. L'hypoplasie hereditaire du thymus: sa place et sa responsabilite dans une observation d'aplasie lymphocytaire, normoplasmoctytaire et normoglobulinemique du nourrisson. *Arch. Franc. Pediat.* 1964; 21:867-920.
17. Dionisi Vici C, Sabetta G, Gambarara M, Vigevano F, Bertini E, Boldrini R, Parisi S, Quinti I, Aiuti F, Fiorilli M. Agenesis of the hábeas callosum, combined immunodeficiency, bilateral cataract, and hypopigmentacion in two brothers. *Am. J. Med. Genet.* 1988; 29:1-8.
18. Boltshauser E, Isler W. Joubert syndrome: episodic hypernea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropædiatrie.* 1977; 8:57-66.
19. Natacci F, Corrado L, Pierre M, Rosetti M, Zuccarini C, Riva P, Miozzo M, Larissa L. Patient with large 17p11.2 deletion presenting with Smith-Magenis syndrome and Joubert syndrome phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 95(5):467-472.
20. Mendel Gregor. Versuche uber pflanzenhybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Verein Brunn. Abh. IV.* 1866.