

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso tipo I

L.C. Tejerizo-López, A. Tejerizo-García, M.M. Sánchez, R.M. García-Robles, A. Leiva, E. Morán y F. Corredera

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

SUMMARY

Blepharophimosis-ptosis-epicanthus syndrome (BPES) is a rare genetic condition occurring sporadically and transmitted by autosomal dominant inheritance.

Type I BPES is associated with a high incidence of menstrual irregularities and infertility. Its clinical presentation is attributed to either ovarian resistance to gonadotrophins or to a true premature menopause. Two pathophysiological mechanisms are discussed. One suggests an initial process of inhibition of follicular development and an increase in the level of follicular atresia. The other hypothesis is a modification of genetic material situated independently on at least two different genes.

We report a familial case of BPES identified at birth, who required several surgical procedures. Several members of the patients family are also affected.

Genetic counselling is advised after diagnosis of BPES in a family. Women who are affected with this need adequate, early treatment to help with infertility.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso (SBPET), descrito por Von Galezowski en 1875 y por Vignes¹ en 1899, es una afección rara que viene definida por los siguientes criterios:

1. *Blefarofimosis*: estrechez de la hendidura o abertura palpebral, abertura que es normal entre 25 y

30 mm.

2. *Ptosis o caída palpebral*, acompañada de acortamiento del párpado consecutivo a una hipoplasia y una fibrosis del músculo elevador del párpado.

3. *Epicanto inverso*: el epicanto es una anomalía congénita en la que se produce un pliegue de la piel sobre el ángulo interno y la carúncula del ojo. Es característica de las etnias mongoloides, pero no es rara en niños de otras razas en las que hay desarrollo incompleto de los huesos nasales. En este síndrome un pliegue cutáneo cubre el ángulo externo del ojo, contrariamente al epicanto clásico².

A veces, a la tríada precedente le acompaña la presencia de retraso mental y, más raramente, malformaciones cardíacas o anomalías oculares, como hipoplasia del nervio óptico, microftalmia, estrabismo o miopía intensa.

Apoyándose en el estudio de una familia, en la que el SBPEI afectaba a las mujeres y a los varones, pero que era transmitida únicamente por estos últimos, Zlotogora et al³ han distinguido dos formas o subtipos de este raro síndrome. El tipo I se caracteriza por irregularidades del ciclo menstrual y esterilidad en las mujeres que lo padecen. El tipo II puede ser transmitido tanto por el varón como por la mujer. En el tipo I la penetrancia es completa y en el tipo II, incompleta. Salvo las irregularidades menstruales y la esterilidad, no existe ninguna diferencia fenotípica que permita diferenciar clínicamente los dos tipos³.

El SBPEI es una afección autosómica dominante, y en casos de este síndrome se ha descrito una delección en el brazo largo del cromosoma 3⁴⁻⁹. Los genes responsables de este proceso se han localizado en la región 3q22-q23 por análisis de enlace, pero aún no están caracterizados⁸. La región crítica se encontraría en el intervalo comprendido entre los *loci* D3S1292 y

Aceptado para su publicación el 3 de julio de 2001.

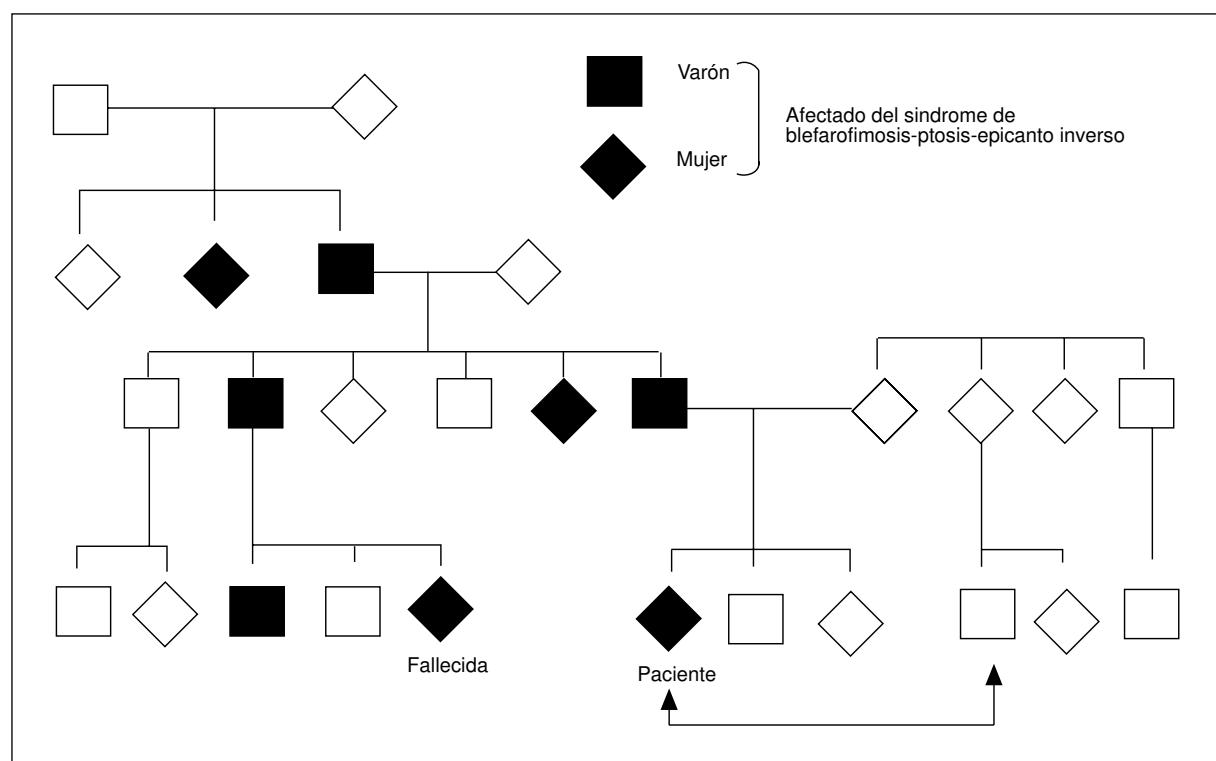


Fig. 1. Árbol genealógico de la paciente.

D3S1607 para el tipo I⁸ y entre D3S1615 y D3S1313 para el tipo II¹⁰. No obstante, esta localización cromosómica no parece que sea la única causa, puesto que el brazo corto (3q25) del cromosoma 3 y los brazos cortos (7p13-21) y largo (7q34) del cromosoma 7 han sido igualmente implicados en el SBPEI¹¹. No obstante, las mujeres afectadas que pertenecen a familias ligadas al *locus* 7p13-21 son fértiles¹¹.

Presentamos un caso familiar de síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, objetivado al nacimiento, intervenido en numerosas ocasiones, asociado con esterilidad.

CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años de edad, que acude a consulta por presentar una esterilidad primaria y deseo de gestación, después de año y medio de matrimonio con un primo carnal por vía materna.

Nacida después de un embarazo normal y parto eutóxico, el síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso se objetivó en el nacimiento, y la enferma, según consta en el informe clínico aportado, ha sido sometida a numerosas intervenciones de cirugía plástica

con fines cosméticos. No obstante, el diagnóstico de SBPEI tipo I se realizó 9 años atrás, cuando acudió a un ginecólogo por alteraciones menstruales y basándose, con los cirujanos plásticos, en antiguas fotografías realizadas en la infancia y la pubertad. En aquella ocasión, con 19 años, le fue prescrito un tratamiento secuencial de estrógenos-progestágenos.

Se estableció su árbol genealógico (fig. 1), comprobándose que su padre, su abuelo paterno, una hermana de éste (tía abuela paterna), dos tíos carnales paternos (varón y mujer) y dos primos carnales (hijos de su tío paterno afectado, varón y mujer) estaban afectados del SBPEI. Ninguna de las mujeres afectadas por vía paterna tenía descendencia. La prima carnal afectada falleció a la edad de 15 años, por accidente, pero refiere la familia que, desde su menarquia, tuvo irregularidades menstruales.

En el estudio genético de la paciente se determinó un cariotipo 46XX, sin anomalías detectables en los cromosomas 3 y 7. No presentaba retraso mental, pero sí miopía de 11 dioptrías en el ojo derecho y de 9 en el ojo izquierdo.

La menarquia ocurrió a los 16 años, con irregularidades menstruales: FM-1-3/irregular, con baches

TABLA I. Estudio en un ciclo espontáneo

MENSTRUACIÓN	DÍA DEL CICLO (CICLO DE 35 DÍAS)					
	10	14	18	22	25	29
Tamaño folicular (mm)*	18	18,5	19	14,5	13	8,5
Endometrio (mm)*	6	6,3	11	10,5	7,5	8,5
FSH (mU/ml)	10,9	11,8	12,3	13,4	14,2	13,1
LH (mU/ml)	9,2	8,6	7,4	9,1	8,6	8,4
Estradiol (pg/ml)	65,2	66,7	72,3	76,4	79,6	69,4
Progesterona (ng/ml)	0,2	0,4	0,4	0,3	0,5	0,4
Prolactina (ng/ml)	9,1	9,9	12,3	12,4	11,9	10,7

FSH: hormona foliculostimulante; LH: hormona luteoestimulante. *Ecografía endovaginal.

TABLA II. Estudio en un ciclo inducido con citrato de clomifeno

MENSTRUACIÓN	DÍA DEL CICLO (CICLO DE 35 DÍAS)						
	7	10	14	17	24	27	29
Tamaño folicular (mm)*	20,5	26,5	23,0		21,4		
Endometrio (mm)*	7,2	7,1	8,9		7,9		
FSH (mU/ml)	15,4	16,7	17,8	18,5	18,9	18,8	
LH (mU/ml)	6,9	7,4	8,1	6,9	7,2	6,8	
Estradiol (pg/ml)				69,8	67,3	60,2	59,1
Progesterona (ng/ml)	0,3	0,5	0,3	0,7	0,7	0,6	0,4
Prolactina (ng/ml)				15,3			

FSH: hormona foliculostimulante; LH: hormona luteoestimulante. * Ecografía endovaginal.

amenorreicos de hasta 5 meses de duración. Como se ha señalado, a los 19 años comenzó un tratamiento secuencial con estrógenos-progestágenos, que le regularizó las reglas, y que abandonó después de 2 años y medio, no volviendo a consultar a ningún especialista. A los 6 meses, aproximadamente, de cesar su tratamiento refiere que las irregularidades menstruales volvieron a aparecer.

Después de una regla espontánea, no inducida medicamentosamente, se hicieron determinaciones ecográficas y analíticas (tabla I), así como determinaciones ecográficas y analíticas tras un ciclo provocado con citrato de clomifeno (tabla II), que reflejaron prolactina y hormonas tiroideas normales, hormona foliculostimulante (FSH) superior a 14 mU/ml (normal, 2,0-9,0 mU/ml), valores plasmáticos fluctuantes de estradiol y cifras bajas de progesterona.

Se llevó a cabo una laparoscopia que objetivó un útero arcuato, que ya se había diagnosticado por histerosalpingografía. La permeabilidad tubárica se objetivó con paso normal de azul de metileno y se observaron ovarios de aspecto y dimensiones normales.

Planteado el problema de su esterilidad, asociada con un síndrome BPEI ya diagnosticado, la pareja decide la adopción de un hijo, antes de continuar el estu-

dio e instaurar un hipotético tratamiento satisfactorio.

DISCUSIÓN

En sentido estricto *blefarofimosis* significa «párpados pequeños», pero los clínicos emplean el término *síndrome de blefarofimosis* para referir y definir una anomalía congénita, heredada con carácter autosómico dominante y expresión variable, caracterizada por cuatro datos principales: blefarofimosis o estrechamiento horizontal y vertical de las fisuras o hendiduras palpebrales, ptosis, telecanto y epicanto inverso¹². De ahí que este síndrome sea conocido, además, como «síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso».

La clínica viene marcada por estos signos¹²⁻¹⁵:

1. Ptosis simétrica moderada o grave¹⁶.
2. Mala función elevadora de los párpados.
3. Menor longitud horizontal de la hendidura palpebral.
4. Telecanto (desplazamiento lateral del canto medial). Presupone un desplazamiento de la distancia entre los cantos mediales debido a la excesiva longitud de los tendones centrales. No debe confundirse con el hipertelorismo, en el que hay una gran separación de las órbitas¹⁷.
5. Epicanto inverso (el pliegue palpebral inferior es mayor que el superior). El término *epicanto* se refiere a un pliegue de piel sobre el canto medial, que corre entre los párpados y puede ser bilateral. La forma más común es el epicanto palpebral, en el que los pliegues cutáneos afectan por igual a los párpados superior o inferior. Éste tiene importancia clínica, puesto que origina con frecuencia el aspecto de la esotropía (seudoesotropía). En el epicanto inverso, los pliegues cutáneos son más prominentes en los párpados inferiores, y la anomalía puede formar parte del «síndrome de blefarofimosis». Los pliegues epicánticos más prominentes en los párpados superiores se conocen como *epicanto tarsal*. El epicanto suele hacerse menos prominente conforme madura el puente nasal^{12,17}.

6. Ectropión bilateral de los párpados inferiores.
7. Puente nasal poco desarrollado e hipoplasia de los bordes orbitarios superiores.
8. Ambliopía (oscurcimiento de la visión por sensibilidad imperfecta de la retina y sin lesión orgánica del ojo) en un 50% de los casos.
9. Otras anomalías oculares, menos frecuentes, como hipoplasia del nervio óptico, microftalmia, estrabismo y miopía.

El telecanto, en sí mismo, es un signo importante implicado en distintos síndromes, lo que es preciso

tener en cuenta para el diagnóstico diferencial. Se asocia con síndromes sin epónimo (síndrome de blefarofimosis, fetopatía por valproato, displasias craneofrontonasales, CHARGE) y síndromes con epónimo (Waardenburg, Freeman-Sheldon, Möbius, Rubinstein-Taybi, Treacher-Collins, Saethre-Chotzen, Turner, neurofibromatosis de Von Recklinghausen, Edward –trisomía 18–, Noonan)¹⁴.

La distopia *cantorum* es también un hallazgo frecuente. Las anomalías oculares prestan a la *facies* un aspecto específico. El elevador del párpado es hipoactivo y hay hipoplasia de las placas tarsales superiores. Para compensar la blefaroptosis, los pacientes adoptan una postura característica, con la cabeza arqueada hacia atrás y el mentón levantado. Los párpados están recubiertos de una piel muy lisa, en la que no se observan pliegues. Las cejas están aumentadas en sentido vertical. El borde del párpado superior tiene a menudo forma de «S», mientras que el inferior presenta una concavidad hacia abajo, sobre todo en la parte lateral, con un ligero ectropión o sin él. Se han observado diversas anomalías de los orificios lagrimales (desplazamiento lateral, alargamiento, duplicación)¹⁸⁻²¹.

Entre los hallazgos sistémicos asociados con la blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, se han descrito, como se ha señalado anteriormente, malformaciones cardíacas, desarrollo incompleto de los pabellones auditivos, hipotonía variable y, a veces, retraso mental.

El diagnóstico de SBPEI es clínico y se basa en los hallazgos que hemos señalado. La longitud y la anchura normales de los párpados varían con la edad. Así, de 1 a 10 años, la longitud normal oscila entre 10 y 29 mm (promedio, 25 mm), con una anchura de entre 8,5 y 9 mm. A la edad de 11 años o más, la longitud varía de 23 a 33 mm (promedio, 28 mm), y la anchura, de 8 a 11 mm (promedio, 9 mm)²¹.

Aunque la ptosis palpebral y la blefarofimosis pueden observarse aisladamente o en combinación con una serie de afecciones, esta combinación es tan específica que no debería confundirse. En otros trastornos, como el síndrome de Schwartz-Jampel, la distrofia miotónica, el síndrome de Dubowitz y el síndrome de Smith-Lemli-Opiz, se pueden presentar algunas de las características faciales observadas en el síndrome de blefarofimosis-ptosis. La blefarofimosis se observa en el síndrome de la cara silbante y en el alcohólico fetal¹⁸⁻²¹.

El tratamiento incluye, inicialmente, la corrección del epicanto y del telecano. El tratamiento de los pliegues pequeños del epicanto se realiza mediante plastia en «Y-V», mientras que los pliegues grandes requieren plastia en «Z» de Mustarde. Tiempo después se realizará una suspensión frontal bilateral¹³.

Igualmente hemos apuntado que se han definido dos tipos del SBPEI^{3,15}. En el tipo I, con penetrancia completa, se encuentra una incidencia elevada de alteraciones menstruales y una esterilidad femenina constante. El tipo II, de penetrancia variable, no se distingue fenotípicamente del primero, además de las alteraciones ginecológicas específicas señaladas. Kanski y Nischal¹⁵ comentan que si el paciente (varón o mujer) pertenece a una familia en que la enfermedad sólo es transmitida por varones, posiblemente se trate de un síndrome de tipo I, que es el caso clínico presentado por nosotros. Morales et al²² afirman que la transmisión de la anomalía genética en una familia sólo puede ser por los varones.

Las dos alteraciones ginecológicas aludidas con más frecuencia para justificar las anomalías en el área genital son el síndrome de resistencia ovárica a las gonadotropinas y la menopausia precoz^{2,22-24}.

La tríada clásica de la resistencia ovárica es hipergonadotropismo endógeno, hiporreceptividad de los ovarios a una estimulación con gonadotropinas exógenas y la presencia de folículos ováricos en la biopsia o la ecografía²⁵⁻³¹. En 1969, Jones y Ruehsen²⁵ describieron tres casos de amenorrea primaria con desarrollo mamario y genital, valores elevados de FSH y hormona luteoestimulante (LH) y cariotipo normal. Los estrógenos urinarios oscilaban entre 5 y 10 mg/24 h y la respuesta a la inyección de progesterona era positiva. Los ovarios se presentaron como bandeletas engrosadas y el estudio histológico demostró numerosos folículos primordiales y muy pocos en crecimiento, que no sobrepasaban el estado antral inicial. Quedó definido el síndrome del ovario resistente o de Seagar Jones²⁵. Como señalan Speroff et al³², a pesar de la presencia de folículos ováricos, hay valores elevados de gonadotropinas, pero en esta entidad los folículos no responden a la estimulación, a diferencia de lo que ocurre con la depleción prematura de folículos, que es la forma más común de insuficiencia ovárica prematura. El estroma ovárico presenta células bien estimuladas, hiperplásicas en algunas áreas y luteinizadas en otras zonas²⁵. El aspecto histológico sugiere una falta de FSH, pese a que esta gonadotropina está aumentada en todas las determinaciones, por lo que, en su descripción, Jones y Ruehsen²⁵, descartaron la posibilidad de una reacción autoinmune por la ausencia de infiltrado linfocitario y de una disgenesia gonadal, por el cariotipo normal y la presencia de numerosos folículos normales. La administración de clomifeno o de gonadotropina menopáusica humana (HMG) no producía maduración folicular ni ovulación, pero la gonadotropina coriónica humana (hCG) después del clomifeno sí incrementaba la producción

estrogénica²⁵.

Después de Jones y Ruehsen²⁵, varios autores²⁶⁻³⁰ describieron casos similares, pero fueron Lim et al²⁹ quienes especificaron que la entidad descansa en la tríada: *a*) valores altos de gonadotropinas endógenas; *b*) presencia normal y habitual de folículos ovariicos, y *c*) hiporreactividad de los ovarios a las gonadotropinas exógenas.

Este síndrome de ovario resistente, o insensible, puede estar causado por la falta de receptores o por las alteraciones en la estructura de los receptores de gonadotropinas en los folículos, o bien por un defecto en las señales posreceptor^{28,32}. En estudios de biología molecular de pacientes con insuficiencia ovárica prematura se describen casos raros de mutaciones puntuales (p. ej., mutaciones en los genes del receptor de gonadotropinas que impiden la respuesta ovárica)^{24,33}, y se prevé que se identificarán otros muchos casos³². Además, se han comunicado translocaciones entre las regiones en los cromosomas X e Y que comparten una secuencia homóloga, en pacientes con amenorrea secundaria e insuficiencia ovárica³⁵.

Así como la forma primitiva de este síndrome es una entidad poco frecuente, definitiva, sin tratamiento –hasta que se conozca el mecanismo de maduración *in vitro* del oocito^{30,32}– y de base genética, la forma secundaria o adquirida tiene una frecuencia considerablemente mayor y estaría causada por un mal funcionamiento del receptor de FSH consecuente al desarrollo de una reacción antígeno-anticuerpo. Como apuntan Speroff et al³², este síndrome es posiblemente una forma de insuficiencia ovárica inmunitaria y, como toda reacción autoinmune, puede disminuir con el tiempo, máxime si se bloquea el antígeno (FSH) durante períodos más o menos prolongados y ello justifica algunas normalizaciones, e incluso embarazos, tras tratamientos repetidos con estrógenos, mientras que resulta resistente a la HMG salvo en dosis altas^{30,32,36}. Platia et al³⁷ distinguen un tercer cuadro o una tercera forma del síndrome de seudorresistencia ovárica causada por anticuerpos que bloquean o anulan la actividad biológica de las gonadotropinas, en particular la de la FSH, sin actuar en el receptor ovárico.

La laparoscopia y la laparotomía son el único método definitivo para evaluar los ovarios, ya que los folículos se localizan en la zona hilar del ovario, evidenciándose sólo mediante una biopsia que debe abarcar todo el grosor ovárico^{28,32}.

La segunda causa evocada o sugerida, en el caso del síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, como responsable de las anomalías ginecológicas, es una menopausia precoz. Se caracteriza por una desaparición de las reglas antes de los 40 años (otros

ponen como edad límite los 35 años), un hipergonadotropismo endógeno, pero ausencia de folículos ováricos^{30-32,39-51}. Aunque las publicaciones de casos puntuales y específicos son numerosas, es una afección poco frecuente. Desde el punto de vista hormonal, los datos destacados son la elevación de la FSH, relación FSH/LH superior a la unidad y disminución del estradiol por debajo de los valores del comienzo del ciclo menstrual. El aspecto de los ovarios es variable, aunque en general predomina el hallazgo usual de la menopausia: gónadas pequeñas, irregulares o cerebroides, de poco espesor y con ausencia de folículos en crecimiento o cuerpo amarillo actual. Los ovarios contienen folículos primordiales de aspecto normal, pero los folículos presuntamente en desarrollo están rodeados por nidos de linfocitos y células plasmáticas con infiltración linfocitaria de la capa de células tecales³². No se conoce el mecanismo exacto de resistencia a las gonadotropinas, pero probablemente se deba a un mecanismo autoinmune^{43,50,51}. En las inmunoglobulinas G de mujeres con insuficiencia ovárica precoz⁴⁶, no se pueden identificar los anticuerpos que bloquean los receptores de FSH y LH. Se cree que se pueden desarrollar anticuerpos contra todas las enzimas vitales que intervienen en la esteroidogénesis³². Entidades de lo más variado se asocian con insuficiencia ovárica prematura: procesos tiroideos, síndrome poliglandular autoinmune, insuficiencia suprarrenal, miastenia grave, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, vitíligo y anemia hemolítica autoinmune, entre otras, y por supuesto el SBPEI^{22,30-32,45-51}.

Tanto la resistencia ovárica a las gonadotropinas como la menopausia precoz afectan al 1-3% de la población general^{22,42}. El diagnóstico de menopausia precoz a veces es difícil porque, incluso en ausencia de folículos en la biopsia ovárica, la ecografía permite detectar en dos tercios de los casos la presencia de folículos ováricos^{22,52}. Es importante excluir de entrada una disgenesia ovárica primitiva.

Nicolino et al⁵³ han descrito 4 casos, confirmados por laparoscopia, de SBPEI de tipo I, asociado con un fallo ovárico prematuro. Un caso, publicado por Morales et al²², similar al aquí aportado, refleja unos valores plasmáticos de FSH y estradiol fluctuantes, lo que unido con la presencia de folículos, detectados ecográficamente en varios ciclos, asociándose una amenorrea, sugiere un cuadro de modificaciones hormonales como los que aparecen en la perimenopausia.

Las mujeres con SBPEI tienen, en general, un cario tipo normal, y Fraser et al²³ han sugerido la hipótesis de que numerosos mecanismos podrían iniciar la

inhibición del desarrollo de los folículos y, al mismo tiempo, aumentar la tasa de atresia folicular. La mayoría de las pacientes afectadas por este síndrome tienen una menarquia normal, aunque se refieren menarquias retrasadas²², y podrían ser fértiles durante sus primeros ciclos. Panidis et al⁵⁴ han descrito el caso de dos hermanas afectadas de SBPEI de tipo I, de las cuales la mayor presentaba, en el momento de su estudio, un cuadro de menopausia precoz, mientras que su hermana tenía un síndrome de resistencia ovárica. Rebar et al⁴¹ han revisado la historia de 26 mujeres en las que se había establecido el diagnóstico de menopausia precoz. En el caso de pacientes con amenorrea secundaria, se han documentado ovulaciones espontáneas por un aumento de la progesterona. Se estima que del 2 al 5% de las mujeres en las que se ha sugerido o sospechado el diagnóstico de menopausia precoz consiguen iniciar una gestación sin tratamiento hormonal⁵⁵. Los mejores porcentajes de éxito del tratamiento de la esterilidad en estas mujeres han sido registrados tras la donación de ovocitos con transferencia de embriones²²: este porcentaje varía entre el 20 y el 30%⁵⁶. Por otro lado, ningún caso de embarazo por técnica de donación de ovocitos ha sido comunicado en una paciente con SBPEI de tipo I, aunque es preciso señalar que esta técnica no se aplica en todos los países^{22,32}.

En lo que respecta a la etiología del síndrome que nos ocupa, se ha sugerido la pérdida de material genético de una región, conteniendo, al menos, dos genes independientes pero próximos el uno al otro, actuando el uno sobre la abertura de los párpados *in utero*, y el otro sobre los factores que influyen en la función de los folículos y su atresia, hasta una porción protectora del desarrollo de los folículos²². La gravedad de la enfermedad sería el reflejo del número de genes afectados. Esta teoría apela a la noción del *síndrome del gen contiguo*²²⁻²⁴.

Vassalli et al⁵⁷ han comunicado el caso de una mutación homocigota sobre el gen acodado para la subunidad B, una malformación palpebral y alteraciones de la reproducción. Los ratones mutantes hembras presentaban una función ovárica normal, pero una alta mortalidad perinatal de su progenie. La inhibina ejerce una acción inhibitoria sobre la secreción de FSH, en tanto que la activina tiene el efecto opuesto. Aunque las anomalías palpebrales y las alteraciones de la reproducción no se corresponden exactamente con un SBPEI, es interesante destacar que la mutación de un solo gen puede ser, a la vez, responsable de malformaciones oculares y de alteraciones de la función reproductora^{22,57}. Sin embargo, los datos experimentales en animales no son siempre extrapolables a la especie humana.

El diagnóstico prenatal del SBPEI, en la actualidad, no parece factible o posible, pero en el futuro podría serlo una vez que el gen responsable del síndrome haya sido perfectamente caracterizado²².

RESUMEN

El síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso (SBPEI) es una afección genética rara transmitida de manera dominante.

El SBPEI de tipo I está asociado con una incidencia elevada de alteraciones menstruales y con esterilidad. La sintomatología se atribuye a una resistencia ovárica a las gonadotropinas o a una verdadera menopausia precoz. Se discuten dos mecanismos fisiopatológicos: uno implica un proceso inicial de inhibición del desarrollo de los folículos y un aumento de la tasa de atresia folicular; la otra hipótesis es una modificación del material genético situado sobre al menos dos genes independientes.

Aportamos un caso familiar de SBPEI de tipo I objetivado en el nacimiento y operado en numerosas ocasiones. Otros miembros de la familia están igualmente afectados.

Tras el diagnóstico de SBPEI en una familia está indicado el consejo genético. En este síndrome, el único tratamiento adecuado es un abordaje temprano, para poder ayudar a las pacientes infériles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vignes NI. Epicanthus héréditarie. Rev Gen Ophtal 1889;8: 438-42.
2. Jiménez Parras R, Macías Molinero L. Patología de los párpados. I. En: Clement Casado F, editor. Oftalmología. 2.^a ed. Madrid: Luzán Ediciones, 1994; p. 85-95.
3. Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. The blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. Am J Hum Genet 1983;35:1020-7.
4. De Harper PS, Frezal J, Ferguson-Smith MA. Report of the committee on clinical disorders and chromosomal syndromes. Human Gene Mapping 10. Tenth International Workshop on Human Gene Mapping. Cell Genet 1989;51:563-611.
5. Ledbetter DH, Cavenee WK. Molecular cytogenetics: interface of cytogenetics and monogenic disorders. In: Scriver CJ, Beaudet AL, Sly W, Valle D, editors. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. New York: McGraw Hill, 1989; p. 343-71.
6. Harrar HS, Jeffery S, Patton MA. Linkage analysis in blepharophimosis-ptosis syndrome confirms localisation to 3q21-24. J Med Genet 1995;32:774-7.
7. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Variación genética, polimorfismo y mutación. En: Thompson MW, McInnes RR, Willard HF editores. Thompson. Genética en medicina. 4.^a ed. Barcelona: Masson, 1996; p. 111-35.

8. Amati P, Gasparini P, Zlotogora J, Zelante J, Chomet JC, Kitzis A, et al. A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps 3q22-q23. *Am J Hum Genet* 1996;58:1089-92.
9. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Citogenética clínica: principios generales y anomalías autosómicas. En: Thompson MW, McInnes RR, Willard HF, editores. *Thompson. Genética en medicina* 4.^a ed. Barcelona: Masson, 1996; p. 191-218.
10. Lawson CT, Fryer A, Carette MJM, Taylor GM, Fukushima Y et al. Definition of the blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome critical region at chromosome 3q23 based on the analysis of chromosomal anomalies. *Hum Mol Genet* 1995;4:963-7.
11. Maw M, Kar B, Bisws J, Bisws P, Nancarrow D, Bridges R, et al. Linkage of blepharophimosis syndrome in a large Indian pedigree to chromosome 7p. *Hum Mol Genet* 1996;5: 2049-54.
12. Wright KW, Spiegel PH. Malformaciones y lesiones de los párpados. En: Wright KW, Spiegel PH, editores. *Oftalmología pediátrica y estrabismo. Los requisitos en Oftalmología*. Madrid: Harcourt, 2000; p. 11-8.
13. Kauski JJ. Trastornos de los párpados. En: Kauski JJ, editor. *Oftalmología clínica*. 4.^a ed. Madrid: Harcourt, 1999; p. 1-37.
14. Kauski JJ, Nischal KK. Los párpados. En: Kauski JJ, Nischal KK, editores. *Atlas de oftalmología. Signos clínicos y diagnóstico diferencial*. Madrid: Harcourt, 1999; p. 1-41.
15. Kauski JJ, Nischal KK. Enfermedades sistémicas raras. En: Kauski JJ, Nischal KK, editores. *Atlas de oftalmología. Signos clínicos y diagnóstico diferencial*. Madrid: Harcourt, 1999; p. 427-68.
16. Wilson ME, Johnson RW. Congenital ptosis: long-term results of treatment using lyophilisedo fascia lata for frontalis suspensions. *Ophthalmology* 1991;98:1234-7.
17. Mc Cord CD Jr. The correction of telecanthus and epicanthal folds. *Ophthalmic Surg* 1980;11:446-56.
18. Owens N, Hadley R, Kloepfer H. Hereditary blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus. *J Int Coll Surg* 1960; 33:558-74.
19. Kohn R, Romano PE. Blepharoptosis, blepharophimosis, epicanthus inversus and telecanthus: a syndrome with no ame. *Am J Ophthalmol* 1971;72:625-32.
20. Townes PL, Muechler EK. Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus and primary amenorrhea. A dominant trait. *Arch Ophtalmol* 1979;97:1664-6.
21. Goodman RM, Gorlin RJ. Síndrome de blefarofimosis-ptosis. En: Goodman RM, Gorlin RJ, editores. *Malformaciones en el lactante y en el niño. Guía ilustrada*. Barcelona: Salvat, 1986; p. 220-1.
22. Morales M, Chardonnens D, Bottani A, Gersbach-Forrer M, Campana A. Le syndrome du blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus associé à une stérilité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:833-7.
23. Fraser IS, Shearman RP, Smith A, Russell P. An association between blepharophimosis, resistant ovary syndrome and true premature menopause. *Fertil Steril* 1988;50:747-51.
24. Smith A, Fraser IS, Shearman RP, Russell P. Blepharophimosis plus ovarian failure: a likely candidate for contiguous gene syndrome. *J Med Genet* 1989;26:434-8.
25. Jones GS, Ruehsen MD. Anew síndrome de amenorrea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:597-602.
26. Van Campenhout J, Vauclair B, Maraghi K. Gonadotropin-resistant ovaries in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1972;40:6-11.
27. Escobar ME, Cigorraga SB, Chiauzzi VA, Charreau EH, Rivarola MA. Development of the gonadotrophic resistant ovary syndrome in myasthenia gravis: sugerencia de similar autoimmune mechanisms. *Acta Endocrinol* 1982;99:431-6.
28. Talbert LM, Raj MHG, Hammond MG, Greer T. Endocrine and immunologic studies in a patient with resistant ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;42:741-6.
29. Lin HT, Meiders AE, De Haan LD, Bronkhorst FB. Anovulation presumably due to the gonadotrophin-resistant ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;16:327-32.
30. Tozzini RI. El ovario en la esterilidad. En: Tozzini RI, editor. *Esterilidad e infertilidad humanas*. 2.^a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1989; p. 156-249.
31. Pérez Peña E. Factor ovárico. En: Pérez Peña E, editor. *Infertilidad, esterilidad y endocrinología de la reproducción. Un enfoque integral*. 2.^a ed. México: Biblioteca Médica Mexicana, 1995; p. 419-65.
32. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Amenorrea. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editores. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Buenos Aires: Waverly Hispánica, 2000; p. 421-85.
33. Aittomäki K, Diéguez Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen L, Gromoll J, et al. Mutationen in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotrophic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-62.
34. Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylöstalo P, Hovatta O, et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 3722-6.
35. Delon B, Lallaoui H, Abel-Lablanche C, Geneix A, Belloc V, Benkhaliha M. Fluorescent in-situ hybridization and sequence-tagged sites for delineation of an X:Y translocation in a patient with secondary amenorrhea. *Mol Hum Reprod* 1997;3:439-43.
36. Johnson TR, Peterson EP. Gonadotropin induced pregnancy following «premature ovarian failure». *Fertil Steril* 1979; 18:440-7.
37. Platis MP, Bloomquist G, Williams RF, Hodgen GD. Refractoriness to gonadotropin therapy. How to distinguish ovarian failure versus pseudovarian resistance caused by neutralizing antibodies. *Fertil Steril* 1984;42:779-84.
38. Stton C. The limitations of laparoscopic ovarian biopsy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1974;81:317-23.
39. Arias AR. La menopausia precoz y su tratamiento hormonal. *Rev Med Chil* 1950;78:373-9.
40. Coulam CB, Ryan RJ. Premature menopause I. Etiology. *Am J Gynecol* 1979;133:639-44.
41. Rebar RW, Erickson GF, Yen SSC. Idiopathic premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-6.
42. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-6.
43. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985;66: 27-30.
44. Cowchock FS, McCabe JL, Montgomery BB. Pregnancy after corticosteroid administration in premature ovarian failure (polyglandular endocrinopathy syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:118-22.
45. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, Shmuel Z, Golan D, Maker A et al. Premature ovarian failure -the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril* 1998;59:750-5.
46. Anasti JN, Flack MR, Froelich J, Nelson LM. The use of human recombinant gonadotropin receptors to search for immunoglobulin G-mediated premature ovarian failure. *J Clin*

Endocrinol Metab 1995;80:224-9.

47. Winqvist O, Gebre-Medhin G, Fustafsson J, Ritzén EM, Lundkvist Ö, Karlsson FA, et al. Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;90:1717-23.

48. Consortium, Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997;17:399-404.

49. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18: 107-11.

50. Aubard Y, Teissier MP, Grandjean MH, Le Meur Y, Baudet JH. Les ménopausées précoces. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26:231-7.

51. Tejerizo López LC, Tejerizo García A, Gómez Serrano M. La menopausia precoz. *Toko-Gin Pract* 2000;59:17-38.

52. Conway GS, Kaltas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996;65:337-41.

53. Nicolino M, Bost M, David M, Chanssain L. Familial blepharophimosis: an uncommon marker of ovarian dysgenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:127-33.

54. Panidis D, Roussel D, Vavilis D, Skiadopoulos S, Kalogeropoulos A. Familial blepharophimosis with ovarian dysfunction. *Hum Reprod* 1994;9:2034-7.

55. Kreiner D, Drosch K, Navot D, Scott R, Rosenwaks Z. Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988;73:926-8.

56. Saver MV, Paulson RJ. Oocyte and embryo donation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:193-8.

57. Vassalli A, Matzuk MM, Gardner HA, Lee KF, Jaenisch R. Activin/inhibin beta B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction. *Gen Dev* 1994;8:414-27.