

III

HERENCIA DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS¹DR. SALVADOR ARMENDARES²

EN EL interior del núcleo de la célula hay unos cuerpos, los cromosomas, que se tiñen con ciertos colorantes nucleicos y precisamente a esta propiedad deben su nombre. El número y la morfología de los cromosomas es constante para cada especie. El hombre tiene 46 cromosomas en las células somáticas y 23 cromosomas en las células germinales. Los cromosomas están formados fundamentalmente por dos clases de compuestos químicos: el ácido desoxirribonucleico (ADN) y proteínas, unidos para formar nucleoproteínas.

Una célula sexual humana tiene no menos de 10,000 genes diferentes y probablemente haya millones de millones de genes distintos en los organismos vivos y todos están formados por ADN. Cabe preguntar ¿qué es lo que hace que un gene sea distinto a otro? La estructura química del ADN es una historia fascinante y esencialmente puede resumirse, sin entrar en detalles químicos en esta forma: el ADN extraído de los cromosomas puede ser desintegrado en varios compuestos, un azúcar llamado desoxirribosa, un ácido fosfórico y cuatro bases nucleóticas, la adenina,

la guanina, la citosina y la timina. Los bioquímicos Watson y Crick visualizaron la manera de poner juntas todas estas partes formando una molécula de ADN la que semeja una doble espiral, los cordones laterales están formados por la secuencia de desoxirribosa y fosfatos unidos entre sí por la unión de las bases adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T) en una forma constante, la adenina siempre unida a la timina y la guanina a la citosina. Ese modelo de la molécula del ADN soluciona la pregunta que nos hacíamos de cómo explicar la gran variedad de genes que existen estando formados todos por los mismos compuestos químicos; por comparación podemos decir que el idioma castellano originado en sólo 27 letras tiene aproximadamente 500,000 palabras y cada una de ellas puede ser expresada con sólo tres signos de acuerdo con el alfabeto Morse (punto, coma y espacio). El "alfabeto genético" tiene cuatro letras A, T, G y C y las diferentes combinaciones de ellas da infinitas variedades de "mensajes" genéticos. Los genes son secciones de ADN y son diferentes porque contienen secuencias diferentes de las bases A, T, G y C. Actualmente se acepta que la herencia está "codificada" en los genes o el ADN de los

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 18 de junio de 1969.

² Académico numerario, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

cromosomas y el "código" o "clave" genético de los genes ha sido descifrado como ha sucedido con "claves" egipcias o de otras culturas desaparecidas.

¿Cómo se transmite este código genético?

En definitiva lo que hace un gene, al parecer, es manufacturar una copia de sí mismo, un gene idéntico a sí mismo; esta copia o duplicación de los genes tiene que ser muy precisa para que la herencia se mantenga y la progenie se parezca a los progenitores. Se supone que lo anterior se logra de acuerdo a esta secuencia: supongamos una porción de ADN que se escinde longitudinalmente (como lo hacen los cromosomas durante la división celular) y cada C atrae una G y cada A a una T, la molécula original queda restaurada.

El individuo recibe "su" herencia en forma de dos mensajes genéticos codificados en el ADN del óvulo materno y del espermatozoide paterno, los que al unirse en la fertilización forman el cigoto que se divide en 2, 4, 8 y finalmente millones de células para formar un embrión, después un feto, un niño, un adolescente, un adulto y un anciano. La manera como se transmite la información genética del ADN nuclear al protoplasma es menos clara, pero se supone que es el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) el encargado de ello y el cual difiere del ADN en que tiene ribosa en lugar de desoxirribosa y en vez de timina tiene uracilo; por tanto el alfabeto de ARN en vez de ATGC es AUGC, una banda de ADN imprime una secuencia correspondiente de

ARN, este ARN mensajero sale del núcleo hacia el protoplasma y se adhiere a la superficie de los ribosomas. Ahí, una serie de aminoácidos son arreglados de acuerdo con el "código" en forma de cadena para formar una proteína, cada aminoácido y su secuencia en una proteína son especificados por la secuencia de tres bases del ARN y del ADN.

¿Si todas las células del organismo tienen el mismo complemento cromosómico, cómo es que el organismo adulto tiene tantas células diferentes y cómo se lleva a cabo esa diferenciación?

Probablemente empieza como resultado del hecho de que el citoplasma del cigoto no es homogéneo, sino que varía de región a región y al dividirse el huevo en un determinado número de células, cada una de ellas tiene, desde el punto de vista de sustrato citoplásmico, una composición diferente aunque el núcleo sea totipotencial. La participación del citoplasma en el proceso de diferenciación tiene gran importancia, pero aún es poco conocida.

Ahora bien, crecimiento, maduración y senectud son partes de un mismo proceso y todos los estadios del desarrollo están dirigidos por los genes y por factores ambientales.

Si concebimos finalísticamente hablando, a las malformaciones congénitas como distorsiones en el fenómeno de crecimiento y desarrollo, la identificación de la acción de los factores teratogénicos (incluyendo los genes), debe hacerse durante o aún antes del estadio de embriogénesis, cuando aparece la primera anomalía morfológica y para ello hace falta intensificar los es-

tudios bioquímicos y biofísicos en los embriones normales y anormales.

A pesar de lo que podría parecer a la luz de los progresos efectuados en el estudio de las malformaciones congénitas, estos han sido lentos, en el aspecto genético, y quizá lo más fructífero ha sido la gradual desaparición de la tendencia de tomar partido en la discusión de si las malformaciones son de etiología genética o ambiental y la actitud actual es resumir lo referente a la etiología de las malformaciones congénitas en dos puntos:

2. Cualquier clasificación clínica de las malformaciones es etiológicamente heterogénea y contiene ejemplos de las tres clases señaladas en el punto anterior.

En efecto, si tratamos de clasificar a las malformaciones congénitas de acuerdo a la etiología podemos imaginar un espectro causal más o menos en la forma señalada en la tabla 1.

De causa ambiental pura

La discusión de los teratógenos ambientales cae fuera del capítulo que se

TABLA 1
ETIOLOGIA DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS

<i>De causa genética "pura"</i>	<i>Por interacción de factores genéticos ambientales</i>	<i>De causa ambiental "pura"</i>
I. Mutaciones a nivel de gene: a) Herencia autosómica dominante (Ej. acondroplasia) b) Herencia autosómica recesiva (Ej. albinismo) c) Herencia ligada al sexo (Ej. displasia ectodérmica anhidrótica)	La mayor parte de las malformaciones congénitas Ej.: Anencefalia y defectos de cierre del tubo neural Paladar hendido con o sin labio leporino Pie equino varus	Radiación durante el embarazo ^{2, 3} Rubeola materna ⁴ Toxoplasmosis materna ⁵ Deficiencia aguda de ácido fólico durante el embarazo ⁶
II. Anormalidades de los cromosomas (Ej. síndrome de Down)	Luxación congénita de cadera Cardiopatías, etc.	Tratamiento con progestágenos sintéticos durante el embarazo ⁷

1. Algunas malformaciones son determinadas por mutaciones o anormalidades cromosómicas, otras por teratógenos ambientales y otras, por una complicada interacción entre múltiples factores genéticos y una gran variedad de factores ambientales poco definidos. Este último grupo es con mucho el más común.

me ha encomendado en esta presentación excepto por el hecho de que en los ejemplos que se han colocado en la columna de la extrema derecha de la tabla 1; el efecto de un teratógeno actuando en el momento en que se sabe que el embrión es sensible no siempre produce una malformación y se ha sugerido la posibilidad de que la dife-

rencia entre que se produzca o no una alteración morfológica puede residir en el genotipo del embrión y/o de la madre, lo que se acerca a este grupo de malformaciones a la parte central del espectro etiológico imaginado.

De causa genética pura

Hay un número importante de malformaciones congénitas que muestran mecanismos mendelianos de transmisión. Cada una de ellas, rara en particular, en conjunto constituyen aproximadamente el 10% de todas las malformaciones congénitas.⁸ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (WHO)⁸ la frecuencia de las anormalidades cromosómicas más comunes detectables con las técnicas actuales, es de 1% en los nacidos vivos.

La incidencia al nacimiento de los síndromes más comunes de etiología

2. En promedio, el 50% de los hijos están afectados y el 50% son sanos.

3. Ambos sexos están igualmente afectados.

Como ejemplo de malformaciones congénitas de este tipo, podemos citar entre otras, la acondroplasia,⁹ el síndrome de distrofia de uñas y ausencia de rótula¹⁰ y el síndrome caracterizado por manos y pies en pinza de langosta.¹¹

Las malformaciones que se transmiten siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo se identifican por las siguientes características:

1. La mayor parte de las veces los progenitores de un individuo afectado son sanos (padre y madre heterocigóticos).

2. Los individuos afectados se encuentran en la misma generación, es decir, son hermanos, a menos que haya consanguinidad en la familia.

TABLA 2

Síndrome de Klinefelter	1 en	400 nacidos vivos del sexo masculino
Síndrome XXX	1 en	800 nacidos vivos del sexo femenino
Síndrome de Turner	1 en	2,500 nacidos vivos del sexo femenino
Síndrome de Down	1 en	600 nacidos vivos
Trisomía D ₁	1 en	14,500 nacidos vivos
Trisomía E ₁	1 en	4,500 nacidos vivos

cromosómica se resume en la tabla 2.

Las malformaciones congénitas que muestran un mecanismo de transmisión autosómico dominante son fáciles de identificar por las siguientes características:

1. Un individuo afectado tiene siempre uno de los progenitores afectado (excepto en el caso de mutación reciente).

3. El riesgo de recurrencia de la malformación para cada nuevo hijo, es del 25%.

4. La frecuencia de apareamientos consanguíneos es mayor entre los progenitores de los individuos afectados en comparación con la frecuencia de consanguinidad en la población general.

5. Ambos sexos están igualmente afectados.

Como ejemplos de malformaciones transmitidas como autosómicas recesivas se pueden mencionar la hiperplasia suprarrenal congénita,¹² la condrodistrofia calcificans congénita,¹³ el gargolismo¹⁴ y algunos casos de microcefalia.¹⁵

La herencia ligada al sexo se refiere fundamentalmente a los genes localizados en el cromosoma X, ya que hasta ahora no se han descrito ejemplos importantes de enfermedad o malformación causada por genes localizados en el cromosoma Y.¹⁶

La transmisión de las malformaciones recesivas y ligadas al cromosoma X se hace a través de las mujeres portadoras sanas y se manifiestan en la mitad de los hijos varones. Como ejemplos se pueden mencionar un determinado tipo de gargolismo¹⁸ y cierta variedad de hidrocefalia.¹⁹

La herencia dominante ligada al cromosoma X se parece a la autosómica dominante pero tiene la característica de que las hijas de un hombre afectado están todas afectadas y ninguno de los hijos varones.

Por interacción de factores genéticos y ambientales

Es en este grupo en el que están incluidas la mayor parte de las malformaciones congénitas; la malformación muestra cierta tendencia familiar, pero no existe un mecanismo de transmisión hereditaria simple de tipo mendeliano y la predisposición genética es posiblemente multifactorial. Los estudios en gemelos muestran una mayor concordancia de la malformación entre los monogóticos en comparación con los

dicigóticos lo que sugiere, que la tendencia familiar se debe en parte a factores genéticos. Sin embargo, el hecho de que algunos pares de gemelos monogóticos sean discordantes para la malformación indica que algunos factores ambientales intrauterinos pueden ser determinantes para que un embrión genéticamente predispuesto a una anomalía la manifieste o no. No hay ninguna evidencia en los humanos de cuáles pueden ser estas variables intrauterinas y ciertamente no es fácil identificarlas, pero por analogía a algunas malformaciones que se presentan esporádicamente en animales de experimentación, se ha pensado que existen genes que actúan volviendo inestable al proceso organogenético y modificable por variaciones ambientales mínimas.²⁰

El conocimiento de los factores genéticos que predisponen a las malformaciones congénitas puede ser obtenido de diversas maneras, algunas de las cuales vamos a revisar.

El estudio de una malformación puede ser iniciado a través de un individuo afectado sin tomar en consideración si existen otros parientes con la misma anomalía y la frecuencia de la malformación es medida en diferentes grupos de parientes. Este método es útil por varios motivos. Primero, desde luego, porque nos muestra si la malformación es familiar o no. Si existe una tendencia familiar se puede intentar demostrar que la distribución de la malformación entre los familiares encaja dentro de alguno de los mecanismos de transmisión conocidos. Para la mayor parte de las malformaciones co-

munes este procedimiento fracasa aunque habitualmente se obtienen datos útiles para el consejo genético cuando se emplean empíricamente.²¹ Por ejemplo, los hermanos de un niño con labio leporino (cuyos progenitores no estén afectados) tienen alrededor de 5% de riesgo de tener labio leporino. Además, el estudio de la distribución de una malformación en las familias permite a veces distinguir tipos etiológicamente distintos de una misma entidad clínica. Por ejemplo, que el paladar hendido sin labio leporino es genéticamente distinto del labio leporino con o sin paladar hendido. Por otra parte, el análisis familiar puede llevar a la demostración de qué malformaciones clínicamente distintas están etiológicamente relacionadas. Así, por ejemplo, la anencefalia se presenta con mucha frecuencia entre los hermanos que tienen espina bífida abierta y viceversa, lo que sugiere que las dos malformaciones tienen ciertos factores etiológicos comunes.²²

El estudio de los gemelos constituye en realidad una variante especial del análisis descrito con anterioridad. En los pares de gemelos en los cuales, por lo menos uno está afectado de una malformación, se miden los índices de correlación. Asumiendo que los gemelos monocigóticos son genéticamente idénticos y los dicigóticos no y que el medio intrauterino es semejante para ambos tipos de gemelos, se acepta que un índice de concordancia mayor en los monocigóticos en comparación con los dicigóticos es evidencia de que existen factores genéticos en la etiología de una malformación.

Los índices de concordancia han sido mediados para algunas malformaciones congénitas y la mayor parte de ellas muestran mayor grado de concordancia entre los gemelos monocigóticos lo que sugiere que existe predisposición genética. Sin embargo los índices de concordancia para los gemelos monocigóticos habitualmente están por abajo del 100 por ciento, lo que sugiere que la etiología no es enteramente genética. Así, por ejemplo, para malformaciones como la luxación congénita de cadera, pie equino varo, labio leporino (con o sin paladar hendido) e hipertrofia congénita del píloro la concordancia entre los gemelos monocigóticos es menor de 100 por ciento y está entre 25% y 50% lo que indica claramente que factores ambientales de alguna clase están participando en la etiología. Esta concordancia de 25% a 50% en los gemelos monocigóticos es mayor, no obstante, que la concordancia entre los gemelos dicigóticos que es aproximadamente de 3 a 5%, lo que demuestra que los factores genéticos son asimismo importantes en la etiología de las malformaciones enumeradas.²³ Por lo que respecta a la anencefalia y espina bífida abierta, la evidencia es menos satisfactoria ya que la muerte del gemelo afectado, se produce habitualmente antes de que el tipo de gemelaridad sea determinada. Lo mismo sucede con las cardiopatías congénitas.²³

Otra alternativa para el estudio del problema de la etiología genética de las malformaciones congénitas es el de la consanguinidad paterna entre los individuos afectados. Cualquier aumento

en la frecuencia de la consanguinidad en relación con la población general constituye una medida de la contribución de los genes recesivos en las malformaciones. La única serie de apareamientos consanguíneos suficientemente extensa y controlada para que tenga valor es la de Schull²⁴ en la que encontró un ligero aumento en la frecuencia de las malformaciones en el grupo con consanguinidad, particularmente malformaciones múltiples.

Para terminar, debe decirse que es de esperarse que se encuentren medidas prácticas aplicables al problema de las malformaciones congénitas a medida que la biología experimental progresa. Por ejemplo, la aplicación de las técnicas citogenéticas en el estudio de los efectos de las radiaciones ha dado como resultado el descubrimiento de que ciertos tipos de malformaciones humanas son causadas por excesos, deficiencia o rearrreglos cromosómicos y que una proporción importante de los abortos de menos de 12 semanas, son producidos por anormalidades cromosómicas importantes. De hecho, algunas de las malformaciones congénitas pueden ser diagnosticadas in útero y en aquellos países donde no hay impedimentos legales para interrumpir el embarazo, ésta puede ser una medida útil para disminuir la frecuencia de las malformaciones. Que es necesaria una mejor comprensión de los mecanismos del desarrollo anormal en los seres humanos, el cual nos será proporcionado mediante el estudio adecuado de los embriones. Por otra parte, los estudios familiares y epidemiológicos han em-

pezado a aclarar algunas de las complicadas interacciones de los muchos factores genéticos y ambientales que determinan si un niño va a nacer malformado o no, por lo que es necesario obtener mayor información al respecto mediante estudios llevados a cabo cuidadosamente en cantidad adecuada y en diferentes grupos étnicos.

Por lo que respecta a la prevención de las malformaciones congénitas si bien es cierto que por el momento y desde el punto de vista práctico, es poco lo que podemos hacer, excepto discutir con los progenitores que son portadores de genes responsables de malformaciones congénitas o de anormalidades cromosómicas transmisibles, las consecuencias de tener hijos; con otras malformaciones en las que interviene en su causa algún elemento ambiental apreciable, podemos tener la esperanza de que será posible prevenir la malformación cuando seamos capaces de reconocer a los progenitores genéticamente predispuestos a tener hijos con algún tipo de malformación congénita. Esto es relativamente fácil en algunos casos, como en la luxación congénita de cadera y en la hipertrofia congénita del píloro, en que la prevención puede ser postnatal. En otros será más difícil, como en el labio leporino y la espina bífida abierta, en que la prevención debe ser aplicada precozmente en el embarazo. Sin embargo, si se comprueba que los factores ambientales inter-actantes son, como es posible que sean, nutricionales, es razonable tener la esperanza de que se pueda proteger a la madre y a través de ella al feto.²³

En resumen, para alcanzar la meta que nos permita reducir la frecuencia de las malformaciones congénitas, necesitamos de más estudios familiares, epidemiológicos y embriológicos.

REFERENCIAS

1. Fraser, F. C.: *Genetics and congenital malformations*. Progress in Medical Genetics. New York, Grune and Stratton 1: 38, 1961.
2. Murphy, D. P.: *Ovarian irradiation and the health of the subsequent child*. J. Surg. Gyn. Obst., 48: 766, 1959.
3. Plummer, G.: *Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima*. Pediatrics, 10: 687, 1952.
4. Hill, A. B.; Doll, R.; Galloway, T. M. y Hughes, J. P. W.: *Virus diseases in pregnancy and congenital defects*. Brit. J. Prev. Soc. Med. 12: 1, 1958.
5. Feldman, H. A.: *Toxoplasmosis*. Pediatrics, 22: 559, 1958.
6. Thiersch, J. B.: *Therapeutic abortions with folic acid antagonist, 4 aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A.) administered by oral route*. Am. J. Obst. Gyn. 63: 1298, 1952.
7. Wilkins, L.; Jones, H. W.; Holman, G. H. y Stempf, R. S.: *Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intra-muscular progestins during gestation: nonadrenal female pseudohermaphroditism*. J. Clin. Endoc. & Met. 10: 559, 1958.
8. Human Genetics and Public Health: *Second Report of the WHO Expert Committees on Human Genetics*. WHO Technical Report Series, No. 282 Ginebra, 1964.
9. Morch, E. T.: *Chondrodystrophic dwarfs in Denmark*. Copenhagen, E. Munksgaard, 1941.
10. Wildervanck, L. S.: *Hereditary congenital anomalies of bones and nails in five generations*. Genética, 25: 1, 1950.
11. Stiles, K. A. y Pichard, I. S.: *Hereditary malformations of the hands and feet*. Hered. 34: 341, 1953.
12. Childs, B.; Grumbach, M. M. y Van Wik, J. J.: *Virilizing adrenal hyperplasia: a genetic study*. J. Clin. Invest. 35: 213, 1956.
13. Fraser, F. C. y Scriver, J. B.: *A hereditary factor in chondrodystrophia calcificans congenita*. New Eng. J. Med. 250: 272, 1954.
14. Jervis, G. A.: *Gargoylism (lipochondrodystrophy)*. Arch. Neurol. Psychiat. 63: 681, 1950.
15. Komai, T.; Kishimoto, K. y Schweisguth, Q.: *Genetic study of microcephaly based on Japanese material*. Am. J. Hum. Genet. 7: 51, 1957.
16. Stern, C.: *The problem of complete Y-linkage in man*. Am. J. Hum. Genet. 9: 147, 1957.
17. Halperin, S. L. y Curtis, G. M.: *Anhidrotic ectodermal dysplasia associated with mental deficiency*. Am. J. Ment. Def. 46: 459, 1942.
18. Herndon, C. N.: *Genetics of the lipidoses*. Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 33: 239, 1954.
19. Bickers, D. S. y Adams, R. D.: *Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus*. Brain 72: 246, 1949.
20. Frazer, F. C.: *Antenatal factors in congenital defects. Problems and pitfalls*. New York State J. Med. 59: 1597, 1959.
21. Frazer, F. C.: *Genetic counseling in some common paediatric diseases*. Ped. Clin. of North Am. 1958, p. 475.
22. Penrose, L. S.: *Genetics of anencephaly*. J. Ment. Defic. Res. 1: 4, 1957.
23. Carter, C. O.: *The genetics of congenital malformations*. Proc. Royal Soc. Med. 61: 991, 1968.
24. Schull, W. J.: *Empirical risks in consanguineous marriages: sex ratio, malformation and viability*. Am. J. Hum. Genet. 10: 294, 1958.