

9 11216



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA

ESTUDIO CLINICO. GENETICO
Y CITOGENETICO EN RECIEN
NACIDOS MALFORMADOS
CONSECUTIVOS.

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIZACION EN:
GENETICA MEDICA
P R E S E N T A
Dra. Carmen Segarra Ibarra

MÉXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A mi esposo e hijas

A mis maestros y al personal
que integra la Unidad de
Investigación en Genética Hu
mana por su valiosa contribu
ción en mi formación profe-
sional.

ESTUDIO CLINICO, GENETICO Y CITOGENETICO
EN RECIEN NACIDOS MALFORMADOS CONSECUTI-
VOS.

AGRADECIMIENTOS.

La elaboración de esta tesis pudo realizarse gracias a la interacción multidisciplinaria de varios departamentos del Centro Médico Nacional, I.M.S.S.

Agradezco al Dr. Fabio Salamanca Gómez y a la Dra. Carmen Navarrete Cadena, por su asesoría en la realización de esta tesis y su estímulo para mi superación profesional.

Así mismo agradezco al QFB. Roberto Guevara Yañez por su colaboración en el proceso de los estudios citogenéticos de los pacientes estudiados. A los médicos neonatólogos del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 2: Doctores Ana Ma. Mendoza, Manuel Bernal, Manuel Rufz Zapata, Jesús Cruz Bolaños, Manuel Gómez, Pablo Yoshida, José Luis Navarro, Francisco Chavéz y Ernesto A. Jiménez, y muy especialmente a la Dra. Martha Bracho por su colaboración en la identificación de los recién nacidos con malformaciones congénitas. A los doctores Carlos Manzano y Edmundo Velázquez, del Hospital de Pediatría por su colaboración en el estudio de casos especiales. A la srta. Silvia Muñoz por su ayuda secretarial.

A todos ellos expreso mi gratitud.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO.

- I. INTRODUCCION**
- II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- III. OBJETIVOS**
- IV. HIPOTESIS**
- V. MATERIAL Y METODOS**
- VI. RESULTADOS Y DISCUSION**
- VII. RESUMEN**
- VIII. BIBLIOGRAFIA**

I. INTRODUCCION.

Etimológicamente: Malformación, significa anomalía de la forma, y congénita, lo que está presente al nacimiento, definición que describe los estados que aparecen en las categorías 740 - 759 de la Clasificación Internacional de las Enfermedades propuesta por la OMS en 1970, donde se utilizó el término "malformaciones congénitas" para la gran mayoría de anomalías macroscópicas que aparecen al nacimiento; sin embargo esta comunicación no considera problemas génicos ni cromosómicos (1).

En 1975, las malformaciones congénitas fueron definidas como: Defectos estructurales primarios resultantes de una alteración morfogénica localizada (1).

En suma: Malformación congénita es un defecto estructural presente al nacimiento resultado de un desarrollo embriológico alterado.

ETIOPATOGENIA

El desarrollo embrionario es un proceso evolutivo continuo - que comienza con la fertilización del huevo y formación del cigoto. Las etapas que pueden alterarse son: (2).

Fisiología	Fisiopatología	Estado embrionario	Días de evolución.
Gametogénesis	gametopatías	gameto	0 - 1
Blastogénesis	blastopatías	huevo	1 - 15
Organogénesis	embriopatías	embrión	16 - 72
Maduración	fetopatías	feto	73 - 280

CAUSAS DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS

Hay muchos factores que contribuyen a la existencia de las - malformaciones congénitas y que no son suficientes para explicarlas, pero en general podemos considerarlas como de origen (2, 3 - 5).

- a) Génico y cromosómico en un 25 %
- b) Ambiental en un 10 %
- c) Multifactorial y/o desconocida en un 60 - 69 %.

a) DE CAUSA GENICA - El 20 % de las malformaciones son transmitidas como entidades mendelianas simples ya que los genes alterados o mutados son determinantes de los caracteres hereditarios. Muchas mutaciones son espontáneas, sin embargo, - se ha visto in vitro que el índice de mutaciones aumenta con los virus, las radiaciones ultravioleta, los rayos X, el uso de ciertos agentes químicos que influyen en la síntesis de - DNA, como son los antimicóticos y los inhibidores de la sín- tesis de protefmas y de mitosis (2,3).

Los factores hereditarios o genes que determinan todas las - características de las personas se encuentran por pares y es tán localizados en los 46 cromosomas característicos de la - especie humana.

Los genes están constituídos por ácido desoxirribonucleico - (DNA) y de hecho un gen es una porción de DNA que contiene - la información específica para la síntesis de un polipéptido.

De esta manera los genes controlan la síntesis de todas las protefmas del organismo ya sean estructurales o enzimáticas. Cuando un gen muta, se altera la secuencia de aminoácidos --

del polipéptido y en consecuencia la función de la proteína correspondiente. La manifestación de esta anomalía genéticamente determinada puede ser una enfermedad metabólica, defectos funcionales en diversos órganos y sistemas o bien malformaciones congénitas.

Hay enfermedades en las que basta que se altere un solo gen para que la anomalía se manifieste, a pesar de que el otro gen del par se encuentre normal: Estas se denominan autosómicas dominantes y se transmiten de generación en generación, con un riesgo del 50 % para cada hijo de heredar la enfermedad del progenitor afectado.

En otros casos, para que el sujeto manifieste la enfermedad o la alteración se necesita que ambos genes de un par sean anormales. Estas enfermedades se conocen como autosómicas recesivas: los padres de sujetos afectados son clínicamente sanos y los hijos son los enfermos en un 25 %. Debido a que se necesita que coincidan dos genes anormales del mismo par en un solo sujeto, para que se manifieste el padecimiento, el riesgo para dichas enfermedades aumenta para los hijos de "matrimonios consanguíneos".

Existen enfermedades en las cuales el gen mutante se encuentra en alguno de los cromosomas sexuales, generalmente el -- cromosoma X; estos padecimientos se caracterizan porque sólo los varones padecen la enfermedad y las mujeres son portadoras. Esto se debe a que las mujeres tienen dos cromosomas X y por lo tanto, el gen normal en un cromosoma X, compensa la deficiencia causada por el gen mutante del otro X: Ésto no sucede en el varón, que sólo tiene un cromosoma X y por consiguiente el gen mutante en su único X siempre se expresa. Cuando la madre es portadora del gen mutante, el riesgo de -- recurrencia para su descendencia es: en el caso de las hijas 50 % de riesgo de ser portadoras; para los hijos 50 % de ser afectados (3,6).

Existen muchos factores que pueden afectar la expresión de -- un gen y dar lugar a confusión al interpretar los datos de -- un árbol genealógico, estos son: Penetrancia, expresividad -- variable, pleiotropía y heterogeneidad genética.

Se denomina penetrancia a la capacidad de un gen para alcanzar su expresión; es un concepto estadístico y se refiere al

porcentaje de individuos genéticamente susceptibles que manifiestan el carácter. Cuando la frecuencia de expresión de un carácter es inferior al 100 %, hablamos de penetrancia incompleta o no penetrancia, tal es el caso del árbol genealógico que se ilustra en la figura 1.

Expresividad variable se refiere al grado de afección clínica en que el gen expresa su efecto, que puede ir desde moderado hasta muy grave.

Es probable que la mayoría de los genes aunque determinan un efecto principal bien definido, originan otros efectos secundarios muy diversos. Los efectos fenotípicos múltiples causados por un solo gen mutante o por un par de genes, se denominan efectos pleitrópicos. Ejemplo de ello el Síndrome de Marfán en que se presentan anomalías esqueléticas, oculares y cardiovasculares.

Se afirma que existe heterogeneidad genética cuando diferentes genes pueden producir el mismo fenotipo, aspecto muy importante para el diseño de nuevas entidades nosológicas. Las distrofias musculares son uno de los mejores ejemplos de es-

te tipo (7).

DE CAUSA CROMOSOMICA - Estas anomalías causan malformaciones múltiples y retardo mental. El cambio más conocido es el que involucra falta o duplicación del material cromosómico como resultado de una no separación (no disyunción) de un par de cromosomas en meiosis, recibiendo los gametos resultantes un número anormal de cromosomas.

Algunas alteraciones en número ocurren después de la fertilización, durante la mitosis, producidas por no disyunción y -razgo anafásico; obteniéndose mosaicos o mixoploidías. Existen también las poliploidías y las quimeras.

Los cambios estructurales incluyen: Deleciones, duplicaciones, translocaciones, inversiones, isocromosomas, cromosomas dicéntricos, cromosomas en anillos, etc.

Ciertas anomalías cromosómicas guardan un patrón de malformaciones características, otras tal vez, por ser raras y por -ello no investigadas ampliamente, son reconocibles de manera específica con mayor dificultad (8).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

b) DE CAUSA AMBIENTAL - Existen tres tipos de métodos sobre los cuales se basan las deducciones causales: Pruebas de la laboratorio (animales de experimentación), estudios de casos - clínicos y estudios de población (epidemiológico) (9).

Son múltiples los teratógenos (físicos, químicos, biológicos), así también causas maternas pueden alterar el desarrollo embrionario.

1 - Agentes físicos.

Radiaciones: Son capaces de interferir en el crecimiento produciendo muerte embrionaria y déficit funcional postnatal, - dependiendo del estado embrionario y dosis. El período crítico de acción está comprendido entre la 2° - 6° semanas de vida; no se han observado malformaciones antes de las dos se manas debido probablemente al severo daño que causa muerte - del embrión con el subsecuente aborto (2).

En un estudio prospectivo de 972 niños, se encontró un gran número de trisomías después que la madre había sido expuesta a radiaciones abdominales (10).

Temperatura: Existen evidencias en animales de experimenta--

ción de hipertermias elevadas y prolongadas, relacionadas -- con defectos de cierre del tubo neural (2).

2 - Agentes químicos y medicamentos.

Drogas: Pueden interferir en el desarrollo prenatal por disturbios en la embriogénesis o por su acción farmacológica en el desarrollo de órganos fetales (2, 10, 11). Se han dividido en agentes conocidos y posibles causantes de las malformaciones congénitas. Entre ellos tenemos:

Agentes conocidos:

Talidomina

Andrógenos: Estrógenos - Dietilestibestrol

Progestágenos

Antagonistas del ácido fólico: aminopterina - ametopterina

Alcohol

Anticonvulsivantes: hidantofna.

Anticoagulantes: warfarina.

Agentes alquilantes: clorambucil, bisulfán, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada.

Yoduros: propitiouracilo, metimazoles, I¹³¹.

Antibióticos: tetraciclina, cloranfenicol, estreptomina.

Agentes posibles:

Salicilatos.

Tranquilizantes: diazepam, clordiazapóxido, meprobarmato.

Antihistamínicos: meclizina, ciclicina.

Anticonceptivos.

Anoréxicos: anfetaminas.

Antibióticos: penicilina, drogas antituberculosas.

Antimaláricos: quinina

Insulina

Carbonato de litio

Corticosteroides

Caféina

3 - Agentes biológicos.

Las infecciones que causan las malformaciones congénitas se han agrupado así (11):

Definitivas:

Rubeóla

Citomegalovirus

Toxoplasmosis

Probables: Herpes virus y varicela zoster

Posibles: Parotiditis e influenza

Rubeóla:

En 1941, el Dr. Normal McAllister Gregg, en Australia, publicó un artículo sobre la asociación de la rubeóla materna con infecciones fetales y malformaciones congénitas: habiéndose aislado el virus en cultivo de tejidos en 1962. La mayoría de los defectos del desarrollo son producidos cuando la infección materna es contraída en el primer mes del embarazo - (50 %), o en el segundo mes (22 %) y solamente el 6 - 8 % de infantes son malformados cuando la infección materna ocurre entre el tercero y quinto mes (10). El daño más severo se produce cuando el feto está infectado durante el período de organogénesis (de la cuarta o la octava semana de gestación). La rubeóla cubre un amplio espectro de anormalidades siendo las más comunes: las cataratas o glucomas, persistencia de conducto arterioso y sordera (Fig. 2). También se observa retardo en el crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, ictericia y púrpura trombocitopénica, así como también zonas radiolúcidas en huesos largos (12, 13).

El hecho de mayor importancia clínica estriba en que siendo una enfermedad progresiva, el virus puede ser aislado des---

pués del nacimiento, sin embargo los cambios inflamatorios --
persisten durante largo tiempo y la sordera puede hacerse --
evidente muchos años después (11).

Citomegalovirus (CMV):

Es la más común de las infecciones intrauterinas. El 5 - 10%
de los infantes que presentan la infección al nacer son sintomáticos.

El cuadro clínico es muy variado y va desde una moderada esplenomegalia con ictericia y petequias, hasta la muerte. Las malformaciones congénitas que produce son: sordera, cariorretinitis, atrofia óptica, retraso mental, anomalías neuromusculares y defectos dentales (14).

La inmunidad materna preexistente no protege de la reactivación del virus, sin embargo, puede ofrecer protección en la infección sistémica del feto.

Estudios prospectivos realizados por Birmingham, en Alabama, han mostrado que las infecciones recurrentes por CMV son -- responsables de las malformaciones intrauterinas en las poblaciones de medio socioeconómico bajo. Muchos factores se

han citado para explicar este efecto: la raza, la edad gestacional en que se adquirió la enfermedad y los factores genéticos que controlan la respuesta inmune en el huésped (14).

Toxoplasmosis:

Se ha reconocido que la transmisión transplacentaria de los toxoplasmosis causa las siguientes malformaciones congénitas: hidrocefalia, microcefalia y coriorretinitis evidentes al nacimiento; sin embargo, los infantes asintomáticos al nacimiento pueden tener cambios en el líquido cefalorraquídeo indicativo de una meningocefalitis crónica y mostrar retardo mental, además de otros problemas neurológicos (11).

En las infecciones por citomegalovirus y toxoplasmosis, las anomalías clínicas que aparecen al nacimiento son similares y para el diagnóstico diferencial se considera que las cataratas y cardiopatías congénitas son más comunes en rubeola, la ictericia en citomegalovirus y la retinopatía, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales en toxoplasmosis (13).

Herpes virus:

El 1 - 2 % de las mujeres que se atienden en las clínicas ginecológicas tienen evidencia citológica de Herpes virus, y -

menos del 1 % de las pacientes que asisten a las clínicas de obstetricia cursan con un embarazo complicado por esta infección, que es letal para el producto si ocurre en el primer trimestre de la gestación (15).

Varicela:

La varicela materna en el primer trimestre del embarazo, se ha asociado a lesiones cicatrizales en piel, extremidades -- hipotróficas, malformaciones en ojos y retraso en el crecimiento y/o motor. Este síndrome fue reconocido en 1947 y -- hasta la fecha se han reportado una docena de casos similares (16).

Diversas investigaciones realizadas muestran datos negativos en la asociación de malformaciones congénitas con infecciones maternas, ocasionadas por el virus de la parotiditis, -- coxsackie o influenza (17).

Causas maternas:

Las causas maternas que pueden favorecer la presencia de malformaciones son: La desnutrición y fundamentalmente las enfermedades endócrinas.

La diabetes se describe en relación con anomalías vasculares,

síndrome de regresión caudal y defectos de cierre del tubo neural.

Numerosos estudios han reportado una mayor incidencia de anomalías en recién nacidos de madres diabéticas, se ha calculado ésta entre el 1.4 % al 28.6 %. Amankwah, en 40 meses de trabajo obtuvo una incidencia de 5.1 % de infantes con malformaciones congénitas, productos de madres con diabetes gestacional (18).

El hipotiroidismo materno se ha asociado con anomalías vasculares y retardo en la maduración esquelética del recién nacido (10). A este respecto debe señalarse que Piper y Rosin, en pacientes embarazadas tratadas con antitiroideos identificaron un 18 % de recién nacidos con bocio.

La masculinización de genitales externos de los fetos femeninos ocurre en mujeres embarazadas con tumores virilizantes, tales como: Arrenoblastomas, luteoma, y los tumores de células de Leyding, Brenner y Krukenberg. Si el andrógeno es producido antes de las nueve semanas de gestación, puede resultar una completa masculinización de la uretra (10).

Se ha propuesto también que el stress materno, las clases so ciales, la distribución geográfica, las estaciones del año y las variaciones étnicas influyen en la frecuencia y prevalen cia de las malformaciones congénitas (2, 3, 10).

c) DE CAUSA MULTIFACTORIAL, POLIGENICA Y/O DESCONOCIDA - El término multifactorial se usa para expresar una combinación de factores genéticos y ambientales; poligénica, porque ac-- túan un gran número de genes, cada uno con efecto aditivo pa ra una característica dada (19, 20).

Se ha propuesto el modelo del umbral para explicar este tipo de herencia, siendo de utilidad para establecer la frecuen-- cia y riesgo de recurrencia de determinadas malformaciones - congénitas. Se incluyen en este modelo las siguientes pato-- logías:

Labio y/o paladar hendido.

Luxación congénita de cadera

Anencefalia y/o espina bífida

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Enfermedad de Hirschprung

Pie equino varo

Cardiopatías congénitas

Estenosis pilórica.

Un porcentaje elevado (60-70 %) de las malformaciones congénitas corresponden a herencia multifactorial, lo que ha hecho necesario realizar estudios de población a fin de averiguar qué tanto la predisposición génica contribuye a esta patología y así calcular los riesgos de recurrencia en la -- herencia multifactorial, cifras que se consideran hasta cierto punto empíricas ya que se apoyan en experiencias previas (19-21).

Los estudios de población realizados son de tres tipos:

- 1 - Estudios en gemelos monocigotos en que la frecuencia de concordancia de afección de diversas malformaciones congénitas es del 30 - 50 % y en gemelos dicigóticos es del 5 %.
- 2 - Estudios familiares de árboles genealógicos concluyen -- que los parientes en primer grado tienen la mitad de genes -- en común, los de segundo, tercero y cuarto grado, la octava parte, de esto se desprenden los siguientes hallazgos que -- pueden ser explicados por el modelo del umbral (19, 20).

a) La proporción de parientes de primer grado afectados de una misa malformación es 10 a 40 veces superior a la encontrada en la población en general.

b) El número de sujetos afectados y la severidad del padecimiento aumenta el riesgo para los familiares.

c) El riesgo de recidiva para los parientes del sexo menos frecuentemente afectado es mayor.

3 - Estudios de heredabilidad los cuales se obtienen en relación con la frecuencia de malformaciones encontradas en la población en general.

De esto se desprende que cada patología tiene un riesgo de recurrencia propio de acuerdo a la manera de presentación en el ambiente familiar.

INCIDENCIA DE LAS MALFORMACIONES CONGENTAS. - Varios estudios han intentado estimar la incidencia de las malformaciones congénitas en recién nacidos de diferentes poblaciones, observándose que las variaciones en los resultados dependen principalmente de la definición utilizada, población selec-

cionada, del tipo de malformaciones registradas y de la duración del seguimiento (22).

En un estudio de 4.412 recién nacidos realizado entre los -- años 1960-1962 en Estados Unidos de Norteamérica y conducido para definir la naturaleza e incidencia de defectos estructurales, particularmente anormalidades menores, se encontró el 2 % del total de recién nacidos con anormalidades mayores y el 14.7 % con anomalías menores. El hallazgo de dos o tres defectos menores en un mismo paciente fue poco frecuente, -- excepto, en quienes tuvieron una anomalía mayor (23).

La incidencia de anormalidades cromosómicas puede detectarse valiéndose de dos fuentes de información:

- 1 - Estudios citogenéticos en recién nacidos consecutivos o de series al azar y/o
- 2 - Estudios citogenéticos en abortos espontáneos.

Se mencionarán algunos de estos estudios reportados en la literatura revisada: Entre los años 1967-1972, en la ciudad - de Moscú, Bochkov y col. realizaron un estudio citogenético

a cuatro grupos de recién nacidos cuyas características y resultados del estudio citogenético son:

Grupos de recién nacidos	Observación cromosómica
a) Recién nacido consecutivo	2.28 %
b) Recién nacido malformado	13.64 %
c) Recién nacido prematuro	1.16 %
d) Recién nacido prematuro malformado	19.64 % (24).

Jacobs y col. recopilaron datos de los estudios citogenéticos realizados en siete centros diferentes de Europa, Canadá y E.E.U.U. y concluyeron que sus resultados son similares entre sí: las cifras obtenidas son las siguientes:

- 1) - Uno de cada 200 recién nacidos tiene una aberración cromosómica detectable.
- 2) - Uno de cada 500 recién nacidos tiene una anomalía en los cromosomas sexuales, siendo los masculinos considerablemente más afectados que los femeninos.
- 3) - Cerca de 1 en 700 tiene un autosoma adicional
- 4) - Aproximadamente 1 en 500 tienen una anomalía estructural de los cromosomas (9, 25-28).

Estos resultados son similares a los encontrados por Salaman-

ca y col. en 1525 recién nacidos consecutivos, en la ciudad de México (29).

En 1980, un estudio citogenético realizado en pacientes malformados en distintas etapas de la vida, reveló (30):

Grupo A (malformados de una semana de vida) un 44 % de aberraciones cromosómicas.

Grupo B (malformados de una semana hasta 12 años de edad) un 22 %

Grupo C (malformados de cualquier edad) un 15 %

El estudio citogenético por técnica de bandas en una población sospechosa de aberraciones cromosómicas, identificó el 27.2 % de anomalías cromosómicas correspondiendo el 2.2 % a los malformados con cariotipo alterado.

De los 1000 abortos espontáneos estudiados por Hassold y col. en 1978 en Hawaii, se reportaron 463 con anomalías cromosómicas, correspondiendo al 50 % del total de abortos. Las aberraciones cromosómicas más comúnmente encontradas fueron: Trisomías autosómicas un 44.5 %, monosomías de cromosomas sexuales un 24.2 %, triploidias un 15 % y las tetraploidias en un 7.1 %; siendo la 16 la más común de las trisomías. El

índice de anormalidad estuvo de acuerdo con otros estudios - citogenéticos de abortos espontáneos (32).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales primarios resultantes de una alteración morfogenética localizada (1). Son muchos los factores responsables de las malformaciones congénitas; se considera que cerca del 25 % corresponden a alteraciones génicas y cromosómicas, el 10 % pueden ser ocasionadas por factores teratógenos ambientales y el -- 65 % pueden deberse a etiología poligénica o multifactorial.

La frecuencia de las malformaciones congénitas se estima entre el 3 - 6 % (22), dependiendo esta variación no sólo de - las poblaciones en estudio sino de los criterios de inclu--- sión que puedan contemplarse.

Constituyen por lo tanto un gran problema de salud pública, - ya que la frecuencia con que se presentan es una de las princi - pales causas de internamiento pediátrico y de mortalidad - neonatal.

Se considera que en México, siendo un país en desarrollo, a medida que se han erradicado las patologías infecciosas, las frecuencias relativas de los defectos al nacimiento aumentan.

Sabemos que nacen 200.000 - 250.000 niños al año con algún defecto al nacimiento (700 por día, uno cada 2 minutos), y más de la mitad de los niños fallecidos en hospitales pediátricos tienen algún defecto al nacer.

Aproximadamente, el 25 % de todas las malformaciones congénitas se deben a una mutación génica o a una alteración cromosómica, éstas últimas se han estudiado en forma más adecuada, gracias al desarrollo de técnicas de bandas cromosómicas que permiten la identificación más precisa de alteraciones estructurales que pasan desapercibidas con las técnicas citogenéticas de rutina, así numerosos cuadros malformativos que no se reconocían como cromosomopatías se han ubicado dentro de este grupo. Así, el síndrome de Prader Willi y el síndrome de Digeorgi, cuyo componente genético no era claro, corresponden en realidad a cromosomopatías (33, 34). Se ha evidenciado que una proporción pequeña de pacientes con distrofia muscular Duchenne presentan monosomía en el cromosoma X (35). - Resulta de interés entonces investigar los individuos suges-

tivos de deleciones cromosómicas como son los que presentan retardo en el crecimiento y/o mental y anomalías en diferentes sistemas.

Por otra parte en nuestro medio se han realizado estudios citogenéticos en recién nacidos consecutivos (24), pero no se han llevado a cabo estudios cromosómicos en recién nacidos - consecutivos malformados, por lo que se desconoce el componente cromosómico en las malformaciones congénitas.

III. OBJETIVOS.

El presente estudio pretende:

- 1.- Establecer la frecuencia y la clase de aberraciones cromosómicas en recién nacidos vivos malformados.
- 2.- Estudiar desde el punto de vista de su frecuencia y de sus patrones de segregación familiar, los cuadros malformativos ocasionados por mutaciones génicas.
- 3.- Establecer el componente génico en malformaciones congénitas con el objeto de proporcionar adecuado asesoramiento.

IV. HIPOTESIS.

Las aberraciones cromosómicas se encuentran con una frecuencia significativamente mayor en recién nacidos consecutivos malformados en nuestra población que en otras latitudes.

V. MATERIAL Y METODOS.

El estudio comprendió a todos los niños recién nacidos consecutivos del Hospital de Gineco-Obstetricia # 2, del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., desde el 17 de mayo de 1982 al 17 de enero de 1983.

Todos los nacidos vivos fueron examinados por neonatólogos dentro de los dos primeros días de vida postnatal, quienes detectaron las malformaciones congénitas y un genétista valoró los recién nacidos malformados incluidos en el estudio citogenético.

Para este estudio se clasificaron las malformaciones en mayores y menores utilizando la definición de Marden, Smith y -- Mac-Donald (23).

Anomalia mayor es aquella que produce un efecto adverso en la función o aceptabilidad social del individuo.

Anomalia menor es la que no produce consecuencias médicas ni cosméticas en el paciente.

El estudio citogenético se practicó en los siguientes casos:

- 1 - Síndromes cromosómicos conocidos.
- 2 - Cuadros malformativos de etiología desconocida.
- 3 - Malformaciones congénitas mayores cuyo patrón de herencia aún no se ha establecido.
- 4 - Defectos de cierre de tubo neural con grave afección al sistema nervioso central, y cardiopatías complejas.

Se selecciono como niño control, al niño no malformado, nacido vivo inmediatamente después del nacimiento de otro con malformaciones.

Se elaboró una historia clínica completa tanto del recién nacido control como del producto malformado, con un interrogatorio dirigido hacia el problema y se diseño para el efecto, una hoja de vaciamiento de datos en que se hace constar ade-

más el árbol genealógico. Se utilizaron también formas de -- consentimiento para los niños controles.

Se tomaron fotografías clínicas, somatometrías y estudios de laboratorio y gabinete a los pacientes que ameritaban tales procedimientos.

Para la cromatina sexual se utilizó la técnica de aceto-orcel na en células de mucosa bucal según el método de Sanderson y Stewart (36).

Para el análisis citogenético se tomaron 1 - 2 ml. de sangre venosa periférica con jeringa estéril heparinizada y se desa rrollaron los cultivos de acuerdo con la técnica de Moorhead y col. (37), con las modificaciones de la Unidad de Investi- gación Clínica en Genética Humana del C.M.N. En todos los - casos se realizaron técnicas de bandas G, por el procedimien- to de Summer y col. (38) y técnicas de Bandas C por el proce- dimiento de Salamanca y Armendares (39). Las preparaciones cromosómicas fueron analizadas en un fotomicroscopio Zeiss - Universal; se tomaron microfotografías de las aberraciones - cromosómicas encontradas.

Se ofreció asesoramiento genético en base al diagnóstico y - la etiología de la malformación congénita identificada. Algunos casos han requerido de seguimiento para su tratamiento en consulta especializada y vigilancia de crecimiento y desarrollo.

Los resultados en los niños malformados se compararon estadísticamente mediante la prueba de χ^2 con los informados en otras poblaciones.

VI. RESULTADOS Y DISCUSION

Durante un período de ocho meses se examinaron un total de - 11639 recién nacidos vivos consecutivos, de los cuales 262 - tuvieron malformaciones congénitas, lo que da una incidencia de 2.25 % (tabla 1); con una relación de sexos de 1:1. Estas frecuencias se compararon con las obtenidas:

a) En el estudio multicéntrico de 15399 recién nacidos vivos realizado en la ciudad de México en 1977 (22), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa, ($p < 0.001$), - que pudiera explicarse por los criterios de inclusión y el -

tamaño de la muestra, al control clínico de cada uno de los hospitales participantes, ya que están incluidos algunos centros de concentración donde con mayor frecuencia se atienden embarazos complicados.

b) En el estudio de una serie de recién nacidos consecutivos pertenecientes a 24 centros, realizado por Alan C. Stevenson y col. en el año de 1959. La comparación se efectuó con los datos obtenidos del Hospital de Gineco-Obstetricia # 2, en cuanto a las malformaciones congénitas mayores agrupadas de la A - N, no encontrando incidencia de malformaciones congénitas es similar.

Así mismo, no se encontraron diferencias significativas entre la distribución de estas malformaciones. Cabe mencionar que este estudio fue de seguimiento durante 28 semanas de vida - postnatal y que en el presente trabajo se incluyeron solo las malformaciones detectadas dos días posteriores al nacimiento, por lo que se esperaría encontrar una diferencia estadística significativa (40).

El 20 % del total de malformaciones corresponden a las catálogo

gadas como menores, frecuencia similar a la informada por -- Smith y col. (23).

La distribución de las malformaciones congénitas de acuerdo a su etiología está consignada en la tabla 2, estas cifras coinciden con las encontradas en trabajos similares realizados en otros países (2, 3, 10).

DE CAUSA CROMOSOMICA.

La distribución de las cromosomopatías se señala en la tabla 3 Síndrome de Down.

Es la más común de las cromosomopatías; se encontró una incidencia de 1 en 646 recién nacidos vivos. Del total de estos pacientes, nueve fueron mujeres y nueve varones y el promedio de edad materna y paterna fue de 34.5 y 35 años, respectivamente, un paciente presentó además anomalías calificadas como ocasionales, como es labio y paladar hendido y otro paciente presentó hidrocefalia congénita y micropene. En todos los casos el estudio citogenético reveló trisomía regular, incluyendo un mosaico (46,XX/47,XX,+21).

Trisomía 13 y trisomía 18.

Se detectaron dos recién nacidos del sexo femenino, una con trisomía 13 y otra con trisomía 18, en gemelos discordantes. Se muestra uno de los signos característicos de la trisomía 18, la malposición de los dedos y la mano empuñada, en la figura 2. Se reconoce que en la trisomía 18 la relación de sexos es de 3 mujeres por un varón afectados (41).

Señalamos que todas las trisomías diagnosticadas citogenéticamente fueron regulares, no se encontraron translocaciones, aunque este trabajo no excluye la posibilidad de la presencia de portadores de translocaciones balanceadas; en todos estos casos las anomalías cromosómicas obedecen a una no disyunción.

Deleción del cromosoma 8.

Se trata de un recién nacido, femenino, quien es producto de segunda gesta durante la cual no hubo exposición a teratógenos conocidos, de padres en edad adecuada para la procreación, no consanguíneos ni endogámicos; obtenida por parto normal, de 38 semanas de gestación, calificada con un --

Apgar - Silverman (A/S) de 8/2, con un perímetro cefálico -- (P.C.) de 31 cm, talla de 48 cm y peso de 2.300 grs. Clínicamente llamaba la atención la microcefalia y llanto disfónico, además presentaba alteraciones fenotípicas menores como son: dos apéndices preauriculares izquierdos, paladar alto y ojival, hemangioma plano capilar en la región mandibular izquierda de 10 x 2 cms, cuello corto, hipertelorismo mamario, depresión xifoidea, hernia umbilical e inguinal izquierda, - pliegue palmar de cuatro dedos, malposición del segundo dedo del pie derecho y soplo en el mesocardio.

Actualmente la paciente tiene dos meses de edad, con un peso de 2.500 grs, talla de 50 cms y P.C. de 32.4 cms. El estudio radiológico reportó la existencia de atrofia cerebral y la microcefalia es evidente, ya que el P.C. está a menos - - tres desviaciones estándar de la media. El estudio citogénico reporta: 46,XX del 8(p22 pter). Llama la atención en esta paciente la presencia de microcefalia y la ausencia de malformaciones mayores que difícilmente hacen sospechar una cromosomopatía: sin embargo, este hallazgo ilustra la necesidad de efectuar estudio cromosómico en pacientes con microce

falia y malformaciones congénitas menores.

En la tabla 4 se muestran los datos clínicos comunes descritos en la literatura, en pacientes en quienes se identificó 8 p-.

Síndrome de Klinefelter.

Corresponde a un par de gemelos monocigotos, uno de los cuales presentaba criptorquidia bilateral, razón por la cual se incluyó en nuestro estudio. Si consideramos que la frecuencia de Síndrome de Klinefelter en recién nacidos es de 1/1250 (42), vemos que nuestra frecuencia no es real, dado que la mayoría de los pacientes afectados aparecen normales y su diagnóstico no es usualmente sospechado durante la exploración física de un recién nacido o un infante, excepto cuando los testículos son significativamente más pequeños que los normales o están localizados en posición anómala, durante un tiempo mayor de lo normalmente esperado.

Síndrome de Turner.

No se identificaron clínica ni citogenéticamente, pacientes con síndrome de Turner y esto se explica porque un alto por-

centaje de abortos espontáneos del primer trimestre corresponden al síndrome de Turner (27, 32).

DE CAUSA GENICA.

Las malformaciones de causa génica se han dividido en mendelianas porque su forma de transmisión hereditaria está establecida y probablemente mendelianas porque aunque son casos esporádicos algunos presentan asociación familiar.

Del total de malformados estudiados, el 12 % correspondió a patología de causa génica, porcentaje similar al referido en la literatura (1-3); la diferencia existente se explica porque una gran parte de los defectos génicos no se hacen evidentes al nacimiento sino en épocas posteriores cuando el gen entra en actividad, como ejemplo de ello tenemos ciertos errores congénitos del metabolismo, algunas displasias óseas, las distrofias musculares, etc.

En el presente estudio se identificaron las siguientes entidades que siguen una forma de HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE (tabla 5):

Polidactilia postaxial.

Representan el 30 % del total de las malformaciones génicas: fueron identificadas como defecto único. Esta elevada frecuencia con que se presenta nos permite recordar que hay patologías cromosómicas y mendelianas que se asocian con este defecto, tales son: trisomía 13, síndrome de Meckel, síndrome de Ellis-Van Creveld, etc (41).

Llama la atención la alta frecuencia de esta patología, sobre todo si se tiene en cuenta que cinco casos correspondieron a mutaciones de novo.

Síndrome de Conradi Hünemann.

Dos pacientes con el tipo autosómico dominante de la condrodisplasia punctata, clínicamente uno de ellos presentaba: facies plana, hipertelorismo ocular, aplanamiento del puente nasal, acortamiento del miembro pélvico derecho, dermatosis generalizada constituida por descamación a expensas de lámina de queratina que asumen disposición en remolinos, en piel cabelluda; zonas alopécicas e hipotricosis en cejas. El segundo paciente también presentaba cambios ictiosiformes en piel, aunque no tan acentuados como el primero y asimétrica -

en miembro pélvico.

No existen antecedentes patológicos familiares similares, -- consanguinidad y/o endogamia de los padres.

El estudio radiológico mostró calcificaciones en epífisis de huesos largos, vértebras, izquion y pubis, el acortamiento - del miembro señalado; en el primer caso las calcificaciones fueron mas evidentes a nivel de clavícula, omóplato y epífisis de huesos largos (Fig. 6).

La biopsia de piel reveló hiperqueratosis, tapones córneos y queratina dispuesta en remolinos.

Su incidencia se calcula de 1 en 500.000 recién nacidos.

Síndrome de Holt-Oram

Clinicamente el recién nacido masculino afectado presentaba agenesia del primer metacarpiano y falanges del primer dedo de ambas manos; el tipo de cardiopatía congénita no se determino al nacimiento. El diagnóstico se basó en los datos clínicos y en el estudio familiar donde se obtuvo información -

de afectados en tres generaciones (Fig. 7).

Las anomalías del primer dedo en esta familia incluyen digitalización, hipoplasia o ausencia del primer dedo.

Neurofibromatosis.

Dos casos con enfermedad de Von Recklinghausen, detectados - por el criterio mínimo de inclusión como son la presencia de más de cinco manchas café con leche de 1.5 cm. de diámetro, - diseminadas por todo el cuerpo y antecedentes familiares, da do que la madre está afectada. El otro caso se consideró mu tación de novo.

En la población anglosajona se ha establecido una incidencia de 1 en 3.300 recién nacidos vivos (42).

Piebaldismo.

Paciente femenina con mechón blanco que hace entrada en la - región frontal central y ausencia de pigmentación cutánea en la porción media de la frente; siendo evidente a los 15 días de vida, áreas hipopigmentadas en miembros pélvicos (Fig. 8).

El estudio de potenciales evocados fue normal y no existe sor

dera familiar. Este es un hallazgo de singular importancia completa y como se muestra en la figura 1, el padre no presenta canicie. Por otra parte en esta familia puede apreciarse expresividad variable ya que hay miembros de tres generaciones afectados, unos con canicie prematura y otros con mechón blanco.

Síndrome de Bart.

Paciente femenina con cuadro clínico que pudiera considerarse dentro de la epidermolisis bulosa distrófica, ya que las ampollas son subepidérmicas con lesiones cicatrizales en - - piel. De las entidades distróficas se han identificado 3 tipos: la de Passini, la de Cockayne-Touraine y la de Bart (43).

El tipo Passini presenta ampollas al nacimiento o en las primeras semanas de vida predominantemente en miembros, también en orejas y raramente en la cara, mas tarde aparecen éstas - en las regiones glúteas y en la boca. Durante la adolescencia las lesiones son albopapuloides. Las ampollas tienden a la formación de milias y a dejar cicatriz roja y atrófica.

El tipo Cockayne, además de las peculiares pápulas del tipo

Passini, se caracterizan por dar un cuadro más severo localizado exclusivamente en manos y pies y se manifiestan después de labores manuales pesadas.

El tipo Bart consiste en ausencia congénita de piel en extremidades inferiores, ampollas en piel y mucosa, deformidad y agenesia de uñas.

Nuestro caso pertenece a este último tipo porque presenta cada una de las características mencionadas en el síndrome de Bart, como puede apreciarse en la figura 9.

El diagnóstico clínico se corroboró con el resultado de la biopsia.

De los 16 casos con herencia autósomica dominante obtuvimos nueve mutaciones de novo, siendo el promedio de edad materna y paterna de 25 y 29 años, respectivamente; no se encontró por lo tanto relación entre la edad avanzada del padre y las patologías consideradas como mutaciones frescas.

Si los padres son normales puede asumirse que se trata de -- una mutación de novo que ocurrió en los gametos que origina-

ron el cigoto.

HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA.

Un carácter transmitido como recesivo solo se manifiesta en una persona que recibe el gen recesivo de ambos progenitores, de tal forma que resulta homocigoto para este carácter, tal es el caso de las patologías que se mencionan a continuación y en la tabla 5.

Hiperplasia suprarrenal congénita.

Recién nacida, primogénita, de padres no consanguíneos ni endogámicos quien a la exploración física presenta ambigüedad de genitales externos: hipertrofia de clítoris, meato urinario en su base, pliegues labio escrotales pigmentados y rugosos y labios menores fusionados. La genitografía reveló persistencia del seno urogenital. La cromatina sexual fue positiva en un 20 % y la fórmula cromosómica fue de 46, XX. Los estudios hormonales confirman el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la 21 hidroxilasa de la variedad no perdedora de sal.

Se ha indicado tratamiento hormonal específico y se mantiene

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

seguimiento de la paciente planeando en un futuro próximo --
plastía en área genital.

Síndrome de Hallermann Streiff.

Paciente femenina cuyos datos clínicos sobresalientes fueron:
microcefalia, microftalmos, microstomía, y micrognatia. Los
padres del propósitus son primos hermanos y la madre refiere
que el producto de la gesta tres (fig. 10), presentó caracte
rísticas muy semejantes al caso índice. Por los hallazgos -
encontrados en el estudio familiar se ubicó a este caso den
tro de las patologías autosómicas recesivas: la mayoría de -
los informes en la literatura son esporádicos y muy pocos se
han encontrado con transmisión familiar. El estudio citoge
nético fue normal (46, XX).

Microcefalia.

Un paciente femenino que corresponde a la segunda gestación
de padres en edad adecuada para la procreación: embarazo de
término, sin exposición de teratógenos, obtenido por parto -
eutócico calificado con un A/S, 9/1, con un peso de 2,600 --
grs, talla de 48.5 cms y un P.C. de 30 cms. que corresponde
a menos dos desviaciones estándar de la media, para su edad.

Por examen clínico y de gabinete se descartó la posibilidad de TORCH. El estudio oftalmológico resultó normal y sus Rx no muestran calcificaciones intracraneales. La causa que -- ocasiona esta anomalía descartando la cromosómica ya que el cariotipo fue normal, es génica y probablemente autósomica - recesiva.

Enanismo con extremidades cortas y proporcionadas.

Producto del sexo masculino, de padres en edad adecuada para la procreación, consanguíneos en tercer grado. Al nacimiento el paciente presentó discreto abombamiento frontal y acortamiento de las extremidades superiores con cifras de talla, - peso y P.C. dentro de los límites normales. En los meses si guientes se hizo evidente la talla baja a expensas de acorta miento de las extremidades fundamentalmente rizomélica, por estos hallazgos se incluyó dentro de las displasias óseas.

El estudio radiológico practicado a los nueve meses de edad reveló: silla turca en jota, discreto hipertelorismo ocular, cuerpos vertebrales con pedículo en disposición normal, y al tura normal, sin deformaciones; pelvis con morfología normal

y altura conservada; retraso en la maduración esquelética, - no ha aparecido el núcleo proximal de la cabeza femoral izquierda; huesos largos con morfología conservada, metáfisis normal y la proporción entre segmentos proximales, mediales y distales conservada. El perfil somatométrico realizado a los siete meses de edad (fig. 11) muestra que el único parámetro normal es el perímetro torácico. El daño en la talla total alcanza a menos dos desviaciones estándar de la media siendo fundamental el daño en el segmento inferior.

A pesar de que el estudio radiológico no muestra desproporción de segmentos, las características clínicas del paciente demostradas en parte por la somatometría, nos hacen sospechar en una nueva entidad clínica, presente al nacimiento, del tipo del enanismo aún no clasificado.

SINDROMES CON HETEROGENEIDAD GENETICA.

Anomalia costovertebral.

Roción nacido del sexo masculino que clínicamente presentó un tronco asimétrico, cuello corto, escápula alta y xifoescioliosis. El estudio radiológico reveló: hemivértebra, vérte

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

bras en bloque, fusión y deformación de costillas (fig. 12).

Se ha descrito heterogeneidad genética en este síndrome ya - que fenotípicamente el padecimiento dominante y recesivo son similares, en este caso los antecedentes patológicos familiares son negativos, no hay consanguinidad ni endogamia; - tampoco hay evidencias de anomalías radiológicas en los padres y es el primer hijo de pareja joven.

Artrogriposis.

Paciente del sexo masculino, producto con presentación podálica obtenido por cesárea, con miembros inferiores en extensión, pie equino varo bilateral, manos en flexión y escoliosis dorsal, con gran limitación del movimiento articular. No hay historia familiar de artrogriposis, ni parentesco entre los padres, por lo que se sitúa dentro de la categoría de esporádicos.

SINDROMES PROBABLEMENTE MENDELIANOS.

Cornelia de Lange.

Tres recién nacidos del sexo femenino, dos de ellas hijas -- únicas, con un cuadro clínico compatible con el síndrome mencionado (fig. 13); una de las pacientes está severamente - -

afectada. Se estima que el padecimiento tiene una frecuencia de 1 en 50.000 recién nacidos (41).

La duplicación de la banda q25-29, del cromosoma 3, (3q25-29), tiende a producir un fenotipo similar al de este síndrome -- (41), por lo que se indicó estudio citogenético a dos de -- las pacientes, resultando normales (46,XX).

Melanosis reurocutánea.

Un recién nacido del sexo femenino que presentaba un nevo gigante hiperpigmentado que cubría la parte posterior del tronco y con función aparentemente normal del sistema nervioso -- central, este compromiso suele manifestarse antes del año de edad, causado por la melanosis leptomenígea, razón por la -- cual la mayoría de los pacientes fallecen antes de los 2 años de vida. Se han reportado casos de sobrevida mayor a los 25 años de edad (44, 45).

La historia familiar de melanoma, la consanguinidad y la endogamia fueron descartados en este caso.

Desde 1861 en que se reportó la descripción original de melano-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nosis nearcutánea por Rekitansky, hasta 1979, se han reportado solo 40 casos de esta patología, por lo que su presencia en este estudio resulta de interés.

Pierre Robin.

Un paciente del sexo masculino que presentaba paladar alto, retromicrogantía muy importante y glosoptosis, aunado a períodos de insuficiencia respiratoria, sin otros datos asociados, nos permitieron establecer este diagnóstico. En este caso la posición en decúbito prono del paciente fue suficiente para prevenir la insuficiencia respiratoria. Su incidencia se calcula de 1 en 30.000 recién nacidos, siendo su etiología desconocida.

Síndrome de Moebius.

Paciente del sexo masculino que presentaba facies inexpresiva con ptosis palpebral, micrognatia y desviación de la comisura labial a la derecha. No hay datos de consanguinidad en los padres y el caso fue esporádico en la familia.

Los estudios de necropsia sugieren cuatro mecanismos que pueden originar este problema: a) hipoplasia o ausencia de los -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

núcleos cerebrales, b) degeneración de los nucleos cerebrales que involucran los nervios periféricos (facial) y c) una miopatía. Los pares craneales comprometidos raramente son - el 3, 4, 5, 9, 10 y 12, ya que usualmente el defecto es a nivel de 6 y 7 par. Además puede encontrarse asociado a acortamiento de miembros, sindactilia y síndrome de Poland (41).

Síndrome de Goldenhar.

Recién nacido del sexo femenino con error en la morfogénesis de primero y segundo arco branquial unilateral manifestado - por macrostomía, microtia y apéndice preauricular. No hay - anomalías vertebrales, pero en esta entidad es usual encontrar expresividad variable, ya que se reporta en la literatura que una expresión más severa del síndrome puede representar la anomalía facio-aurículo-vertebral completa. Es el -- único caso familiar sin datos de consanguinidad en los padres.

Nevo sebáceo.

Un paciente del sexo femenino, producto de padres jóvenes, - no consanguíneos no endogámicos, obtenido por parto normal de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

28 semanas de gestación, y con un peso de 1.190 grs.

Clínicamente la paciente presentó las características siguientes: desproporción cráneo-cara a expensas de cráneo pequeño por probable craneosinostosis, placa alopécica con componente sebáceo, más evidente a nivel de la mejilla derecha y 21 alteraciones oftalmológicas consistentes en: ectropión retráctil en el párpado inferior y fijación del párpado a la piel, dando la impresión de ausencia de párpado ya que deja el ojo completamente al descubierto; al parecer este proceso retráctil está condicionado por lesión névica invasora. El ojo derecho aparentemente es normal (fig. 14). La paciente falleció a los cuatro días de edad. El estudio postmortem revela hipoplasia pulmonar como causa de muerte.

Del total de malformaciones, el 80 % correspondió a herencia multifactorial ya que no se detectaron malformaciones de origen ambiental.

Malformaciones del sistema nervioso central.

Estas malformaciones se detallan en la tabla 8. Se incluye dentro de los mielomeningoceles dos casos que corresponden clínicamente a iniencefalias (fig. 15), y un caso de mielomeningocele con agenesia de quinto dedo de ambas manos. En

las dos hidrocefalias congénitas se descartó el tipo ligado al sexo, ya que una de ellas es mujer y en el otro caso no se documentó estenosis del acueducto de Silvio como causa -- del problema.

Por otro lado es importante consignar que el 20 % de estas - malformaciones se captaron en el mes de agosto coincidiendo con datos mencionados en la literatura, en los que se ha encontrado que si la concepción se realiza durante el invierno favorece a la aparición de este tipo de defectos (10).

En un estudio realizado en poblaciones de Inglaterra, Canadá, Hungría se reporta la evidencia de hermanos de los niños que presentan varias malformaciones tienen riesgo de presentar - defectos de tubo neural (46).

La incidencia de malformaciones de sistema nervioso central encontradas en este y otros estudios (22, 47) han sido los - siguientes:

Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas - 1.77 % (1977), Registro y Vigilancia Epidemiológica

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

de Malformaciones Congénitas Externas - 2.79 % (1977) y Presente Estudio - 2.40 % (1982).

El hecho más notable que cabría señalar es la frecuencia mayor de estas malformaciones en México, en relación con las frecuencias dadas por el Estudio Latinoamericano de Malformaciones Congénitas.

Al comparar nuestras cifras con las presentadas por Stevens y col. en un estudio realizado en el Hospital de Gineco-Obstetricia # 2 en el año de 1959 (40), obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$), que nos habla de una frecuencia más elevada de lo que cabría esperar por efecto sólo del azar.

PIE ZAMBO

En general el pie zambo comprende malformaciones de tres tipos: pie equino varo, pie calcaneoalvalgo y el metatarzo varo. Cada uno de ellos presenta una incidencia aproximada de 1 entre mil niños nacidos (7) que es similar a la encontrada en nuestro estudio, 2.6 por mil. La relación de sexos fue de 1:1. Se excluyeron en este porcentaje las malformaciones --

que formaban parte de cuadros malformativos englobados anteriormente, pues esta anomalía suele asociarse con espina bífida, parálisis cerebral, artrogriposis, etc.

LUXACION CONGENITA DE CADERA.

Obtuvimos una incidencia de 2 en 1000 recién nacidos, siendo en total 28 casos, con una relación de sexos de 1 varón - por 5 mujeres, resultados similares informan estudios anteriores. Arena y Smith sugirieron que la mayor frecuencia en el sexo femenino se debe a la falta del efecto de las testosteronas en el feto. Son tres los factores que hacen posible que se produzca la displasia Congénita de Cadera, estos son: la fuerza que actúa sobre la cadera, siendo mayor en la presentación pélvica, lo que explica que el 50 % de las luxaciones de caderas sean productos obtenidos de embarazos pélvicos; la laxitud del tejido conectivo; y la forma de la articulación (48).

LABIO Y/O PALADAR HENDIDO.

Se obtuvo una frecuencia de 1.2 por mil nacidos vivos, siendo 9 varones y 5 mujeres. Este trastorno se origina por una falla en la fusión de los procesos nasales de la prominencia

frontal con el proceso maxilar, aproximadamente en la séptima semana de desarrollo (49).

Tanto la frecuencia como la proporción de sexos encontrados en este estado están de acuerdo con lo esperado.

MALFORMACIONES AURICULARES.

La distribución de las malformaciones auriculares se detallan en la tabla 7, ubicandose los apéndices preauriculares dentro de la categoría de esporádicas.

MALFORMACIONES ESQUELETICAS.

Las malformaciones esqueléticas encontradas fueron cuatro: -- aquiria, hemimelia completa derecha, hemimelia paraxial peroneal y una apodia (tabla 7). Estas malformaciones se han clasificado de acuerdo con los estudios de Frantz y O'Rahilly en 1961 (50).

MALFORMACIONES CARDIACAS.

Las cardiopatías congénitas dieron una incidencia de 1.5 en 1000, las que fueron diagnosticadas mediante estudio clínico y electrocardiográfico y se enumeran en la tabla 7. En las 2

últimas se procesó el diagnóstico mediante estudio anatómico patológico post-mortem.

MALFORMACIONES DIGESTIVAS.

En la tabla 7 también se incluye una lista de malformaciones congénitas de tubo digestivo.

En la tabla 9 se mencionan las malformaciones catalogadas como menores.

OTRAS MALFORMACIONES.

Síndrome de regresión caudal.

Dos pacientes con el diagnóstico clínico de síndrome de regresión caudal y uno de ellos corroborado con los datos de necropsia: agenesia de aparato genitourinario externo e interno, vestigio microscópico de gónada primitiva, túbulo renal y conducto defecante. Alteraciones concomitantes: extremo ciego de aorta abdominal con ausencia de arterias renales e ilíacas, extremo ciego de vena cava inferior, con ausencia de venas renales e ilíacas, colon con extremo ciego e hipoplasia pulmonar. Clínicamente las extremidades inferiores terminaban en un muñón.

La literatura menciona la frecuencia de 1 en 60,000 recién nacidos por lo que es de interés nuestro hallazgo (41).

HERMAFRODITISMO VERDADERO

Se trata de un paciente con ambigüedad de genitales externos, producto de gesta tres, sin exposición a teratógenos conocidos durante el embarazo, obtenido por cesárea de 38 semanas de duración por presentar placenta previa, con un peso de - - 2.240 grs., una talla de 48 cms. y un P.C. de 31 cms.

A la exploración física el paciente presentó las siguientes características: asimetría craneana, implantación baja de pabellones auriculares siendo el derecho dismórfico, retromicrognatia, hipertelorismo ocular y mamario, pliegue transicional en ambas manos y en genitales externos: presencia de un falo y rafé medio con meato en su base semejando hipospadias y una fusión parcial de pliegues labioescrotales, no se palparon gónadas.

Desde su nacimiento cursó con crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas e hipoglicemia sintomática, posterior--

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mente presentó una neumonía basal derecha y un cuadro gestroentérico probablemente de origen infeccioso.

La investigación sobre TORCH fue negativa.

Por los estudios radiológicos de abdomen sospecharon la presencia de útero y el ultrasonido reveló una imagen compatible con útero.

El estudio postmortem reveló lo siguiente: a) hipoplasia de timo, b) hipoplasia de los islotes de Langerhans, c) hipoplasia de cerebro, d) agenesia de cuerpo calloso, e) agenesia de bulbo olfatorio, f) hipoplasia de nervio óptico, g) cavitación del lóbulo frontal y temporal, h) entirocolitis infecciosa, i) neumonía lobulillar de focos múltiples, j) necrosis tubular aguda, k) útero y vagina hipoplásicas, l) epidídimo y conductos deferentes, m) testículo y ovario disgenético.

El estudio citogenético reportado fue 46, XY y la cromatina sexual negativa.

La literatura reporta que cerca del 80 % de los pacientes -- con hermafroditismo verdadero con cromatina sexual positiva con un cariotipo 46, XX, aunque también se han reportado mosaicos XX/XY, cuando una doble fertilización ocurre en el -- humano, muy pocos casos han sido reportados con el complemento cromosómico semejante a nuestro caso (46, XY).

MULTIMALFORMADOS.

En nuestro estudio se encontraron cuatro casos de este tipo:

1 - Un paciente masculino con luxación congénita de cadera, genurecurvatum, pie equino varo bilateral y una micrognatia severa. Se descartó el síndrome de Larsen ya que éste se cacteriza por dislocaciones congénitas múltiples, facie plana y dedos cortos.

2 - Un paciente con agenesia de conducto auditivo externo, - microtia grado III derecha y, retromicrognatia importante, - con una muerte súbita perinatal, lo que hace suponer la presencia de malformaciones internas mayores. No pudo realizar se el estudio de necropsia.

3 - Un paciente con microcefalia, esbozo de quinto dedo de ambos pies, manos cortas y atresia duodenal con páncreas -- anular. (Fig. 16)

4 - Un paciente con extrofia vesical, labio y paladar hondido y hemimelia completa bilateral.

En los cuatro casos descritos previamente, los antecedentes familiares fueron negativos, no hubo consanguinidad entre los padres y la anamnesis y las pruebas de laboratorio no revelaron ningún agente teratogénico causante de estos cuadros malformativos.

El estudio cromosómico realizado a estos pacientes fue normal.

VII RESUMEN

Con el objeto de valorar el componente genético de las malformaciones congénitas y para relacionar éstas con anomalías cromosómicas identificadas mediante procedimientos de bandas, se estudiaron 11639 recién nacidos vivos malformados consecutivos en el Hospital de Gineco-Obstetricia # 2 del Centro Médico Nacional, de los cuales el 2.25 % presentaron malformaciones congénitas. De acuerdo a su etiología, el 9% correspondió a las malformaciones de etiología cromosómica, el 11 % a las génicas y el 80 % a las multifactoriales.

Puntualizaremos los hallazgos que merecieron nuestra atención:

a) La presencia de un paciente con microcefalia y malformaciones menores, en quien se detectó una delección del cromosoma 8, a la fecha se han comunicado en la literatura 7 casos con esta anomalía.

b) Obtuvimos nueve polidactilias, que correspondieron al 30% de las malformaciones génicas, siendo este porcentaje muy elevado, considerando además que cinco de ellas son mutaciones de novo.

- c) Dos pacientes con síndrome de Conradi, con un modelo de herencia autosómica dominante: se ha reportado una incidencia de 1 en 500.00 recién nacidos.
- d) Un paciente con el diagnóstico de piebaldismo, entidad autosómica dominante con penetrancia incompleta.
- e) Se diagnosticaron recién nacidos con síndrome de Bart, Melanosis neurocutánea y Nevo sebáceo, patologías con incidencia muy baja.
- f) Se reconoció un caso de síndrome de Hallermann Streiff cuyos padres son consanguíneos lo que apoya un modelo de herencia autosómica recesiva.
- g) Tres recién nacidos, del sexo femenino con síndrome de Cornelia de Lange, dos de ellas con un complemento cromosómico normal y sin antecedentes patológicos familiares y consanguinidad entre los padres, nos permitió catalogarlos como esporádicos.
- h) Se captó un paciente con enanismo cuyas características no corresponden a entidades descritas, lo que hace sospechar

un síndrome nuevo.

i) El gran número de malformaciones auriculares detectadas - que requieren de seguimiento por su asociación con anomalías renales.

j) La variedad clínica de las malformaciones de extremidades cuya causa es aún desconocida.

k) La elevada frecuencia de defectos de cierre del tubo neural, es el reflejo de la elevada prevalencia del gen mutado en esta población.

l) Por último, encontramos un caso de Hermafroditismo verdadero, con cariotipo 46, XY y cromatina sexual negativa, hallazgo poco frecuente dentro de este tipo de patología.

Se hace énfasis en la utilidad de estos estudios, principalmente en la detección temprana y en el tratamiento oportuno de las malformaciones congénitas así como en el aplicación - que tienen para propósitos de asesoramiento genético.

Tabla 1

RECIEN NACIDOS VIVOS CONSECUTIVOS MALFORMADOS

RECIEN NACIDOS	NUMERO	%
Vivos consecutivos	11639	
Vivos malformados	262	2.25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2

ETIOLOGIA DE LAS MALFORMACIONES

FACTOR ETIOLOGICO	%
Cromosomopatías	9
Mutaciones génicas	11
Multifactorial y/o desconocida	80

Tabla 3

CROMOSOMOPATIAS	NUMERO
Trisomía 21	18
Trisomía 18	1
Trisomía 13	1
Deleción del cromosoma 8	1
S. de Klinefelter	2

Tabla 5

MUTACIONES GENICAS

HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE	NUMERO
Polidactilia	9
S. Conradi Hünemann	2
Neurofibromatosis	2
S. Holt. Oram	1
S. Bart	1
Piebaldismo	1
HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA	
Hiperplasia supra-renal congénita	1
S. Hallermann Streiff	1
Microcefalia	1
Enanismo proporcionado	1

Tabla 5

SINDROMES CON HETEROGENEIDAD GENETICA	NUMERO
Anomalia costo vertebral	1
Artrogriposis	1

SINDROMES PROBABLEMENTE MENDELIANOS	NUMERO
Cornelia de Lange	3
Melanosis neurocutánea	1
Pierre Robin	1
Síndrome de Moebius	1
Síndrome de Goldenhar	1
Nevo Sebaceo	1

Tabla 6

ORIGEN MULTIFACTORIAL

MALFORMACION	NUMERO
Poliotia, microtia y agenesia CAE	10
Pie zambo	30
Defecto de cierre del tubo neural	26
Luxación congénita de cadera	29
Labio y/o paladar hendido	14
Cardiopatías congénitas	14
Esqueléticas en extremidades	4
Hidrocefalia	2
Onfalocelo	1
S. regresión caudal	2
Digestivas	5
Atresia de conducto nasolacrimal	1
Hermafroditismo verdadero	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 7

ORIGEN MULTIFACTORIAL

MALFORMACIONES	NUMERO
<u>Auriculares</u>	
Apéndices preauriculares	26
Microtia y agenesia de CAE	9
Poliotias	1
<u>Esqueléticas</u>	
Aquiria	1
Apodia	1
Hemimelia completa	1
Hemimelia paraxial peroneal	1
<u>Cardiopatías congénitas</u>	
Persistencia de conducto arterioso	4
Persistencia de conducto intraventricular	3
Estenosis pulmonar	2
Coartación de la aorta	1
Persistencia de agujero de Botal	1
Persistencia foramen oval	1
Indeterminadas	2
<u>Digestivas</u>	
Atresias esofago	1
Atresias intestinales	2
Hernias diafragmáticas	2

Tabla 8

MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

DEFECTO	SEXO		NUMERO
	H	M	
Mielomeningocele	5	9	14
Anencefalia	3	4	7
Encefalocele	4	-	4
Espina bífida	1	-	1
Hidrocefalias	1	1	2

Tabla 9

ORIGEN MULTIFACTORIAL

MALFORMACIONES MENORES	NUMERO
Apéndices preauriculares	26
Quistes dentales	8
Criptorquideas	8
Hidroceles	2
Hipospadias	1
Diastasis directos	2
Bridas en ojos	1
Queilosquisis	1
T o t a l	54

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HALLERMANN STREIFF

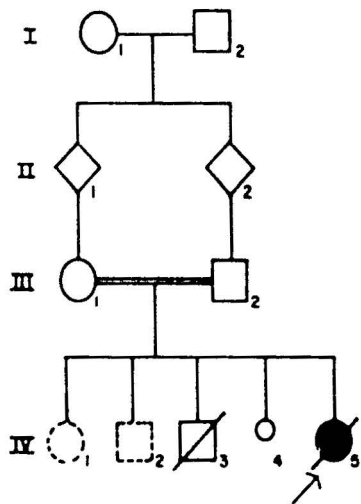


FIG. 10

PIEBALDISMO

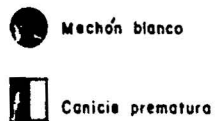
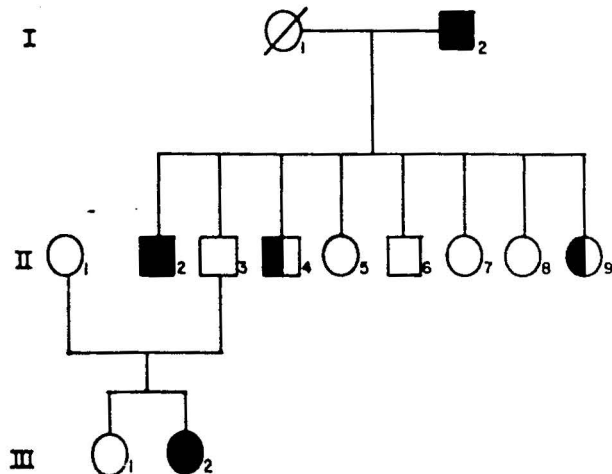
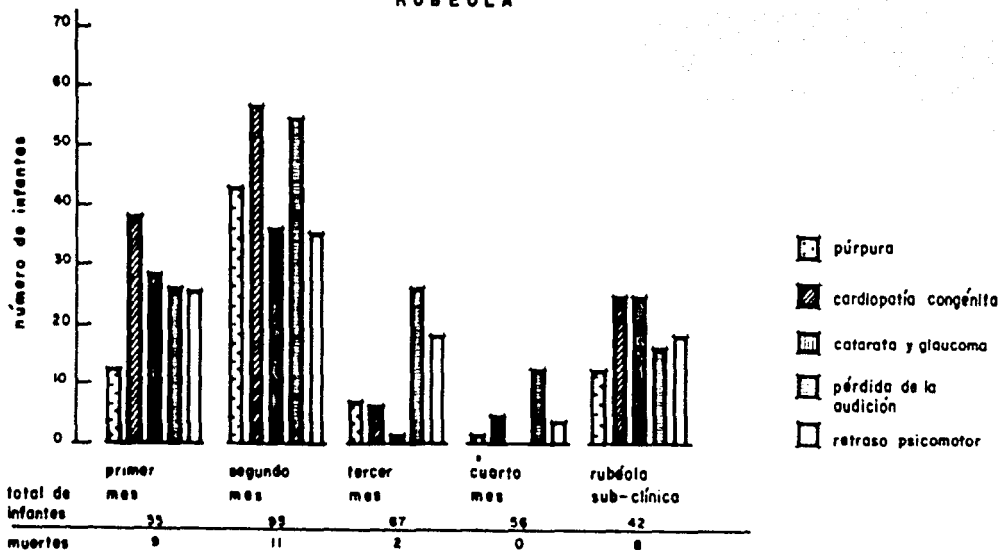


FIG. 1

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

RUBEOLA



Signos de rubéola congénita en 315 infantes de acuerdo al tiempo de infección materna.
Anomalías presentes al nacimiento.

FIG. 2

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

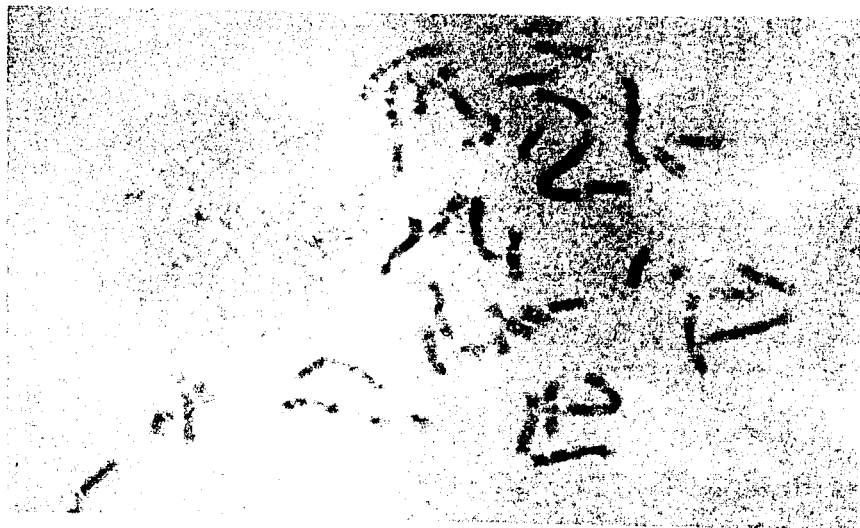
Figura 3

TRISOMIA 18



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4



Metafase de una célula procedente de la paciente con cariotipo 46, XX, 8 p- . La flecha señala el cromosoma 8 deletado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 6



Radiografía de miembros pélvicos del paciente con el síndrome de Conradi-Hunermann en el que se aprecian las calcificaciones óseas y la marcada asimetría.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOLT - ORAM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

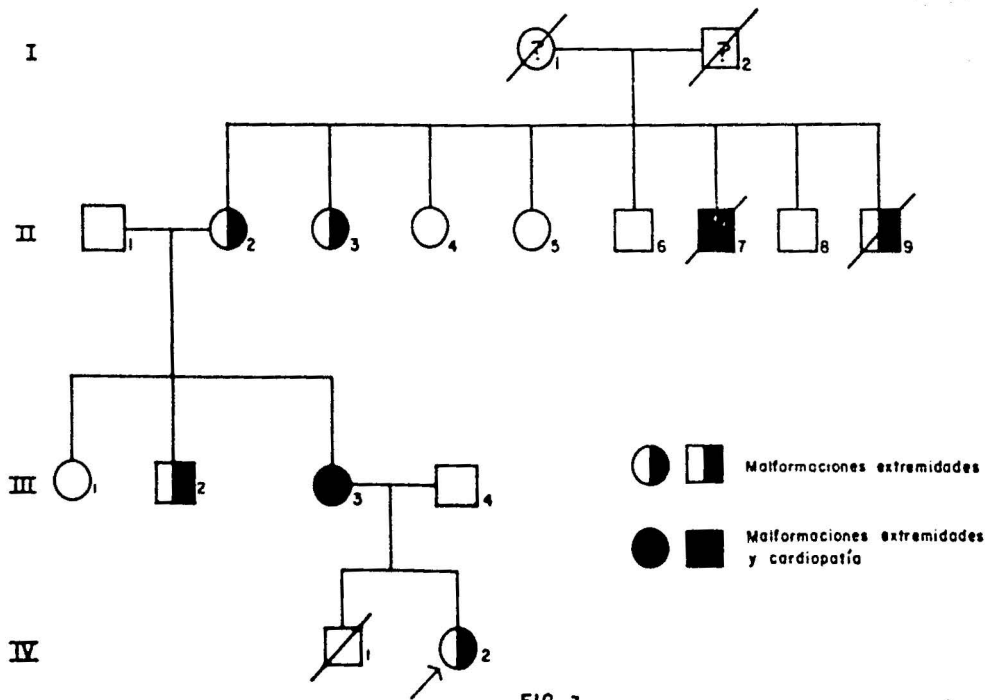


FIG. 7

Figura 8

PACIENTE CON PIE-BALDISMO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

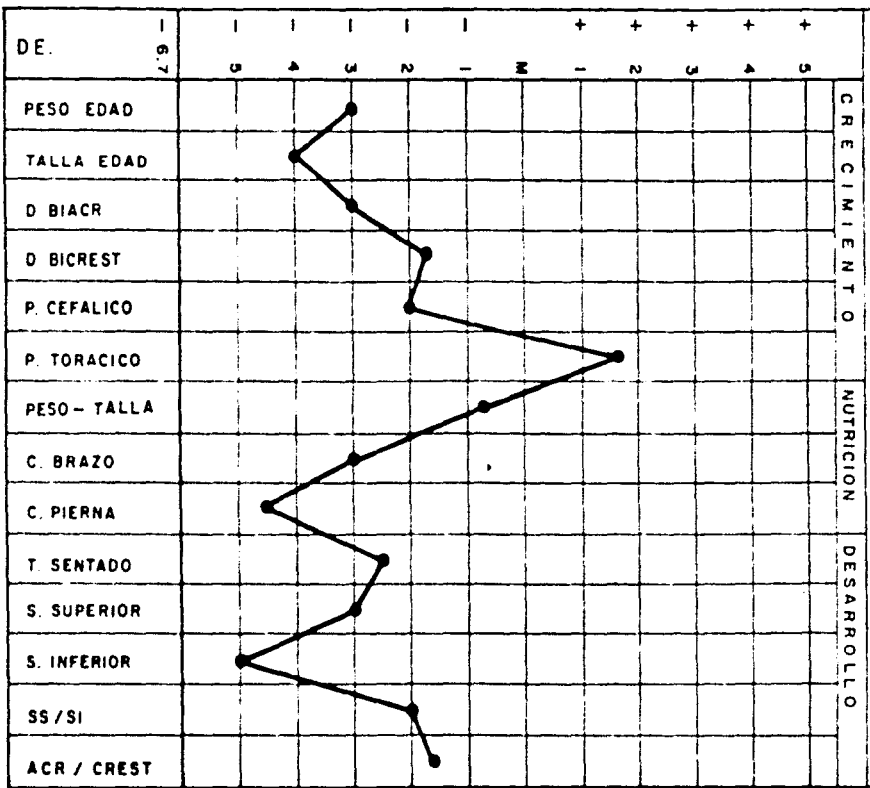
Figura 9

PACIENTE CON SINDROME DE BART



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PERFIL SOMATOMETRICO DE ACUERDO A LA EDAD
 7 MESES 0 ENANISMO PROPORCIONADO



TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

FIG. 11

78

Figura 12



Radiografía del paciente con anomalía costo vertebral, se aprecia la fusión costal y vertebral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 13

PACIENTE CON SINDROME CORNELIA DE LANGE



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 14

PACIENTE CON SINDROME NEVO SEBACEO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 15



Paciente con mielomeningocele y malformaciones en unión cráneo cervical

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 16



Manifestaciones cráneo faciales de la paciente con páncreas anular y otras malformaciones múltiples.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII BIBLIOGRAFIA.

1. Anders, D.J.P.A.: Malformaciones congénitas: antecedentes y asesoramiento genético. En: Malformaciones congénitas. Huffstadt, A.J. C. El Manual Moderno. México, 1981.
2. Navarrete, J.I.: Factores que predisponen a las malformaciones congénitas. En: Prevención de los defectos al nacimiento. Grupo de estudios al nacimiento, A. C. Ceutes. 1981.
3. Carnevale, A. y Navarrete, J.I.: Causas de las malformaciones congénitas. En: Los defectos al nacimiento como problema de Salud - Pública en México. Grupo de estudios al nacimiento, A. C. Clates. México, 1979.
4. Slone, D., Shapiro, S., FRCP, Mitchell, A.: Strategies for studying the effects of the effects of the antenatal chemical environment on the fetus. En: Progress in Clinical and Biological Research. Alan R. Liss, Inc. New York, 1981.
5. Mc. Credie, J., Loewenthal, J.: Pathogenesis of congenital malformations. The American Journal of Surgery. 135: 293, 1978.
6. Whitehouse, H.L.K.: Los mecanismos de la herencia. Vicens Vives. España, 1980.
7. Thompson, J.S. y Thompson, M.W.: Genética Médica. Salvat. Barcelona. 1975.
8. Hamerton, J.L.: Human Cytogenetics. Academic Press, Inc. New York, 1971.
9. Jacobs, P.: Epidemiology of chromosome abnormalities in man. Am J Epidemiol. 102: 3, 1979.
10. Goldman, A.S.: Critical periods of prenatal toxic insults. En: Progress in clinical and biological research. Alan R. Liss, Inc. New York, 1981.
11. Smithells, R.W.: Drugs, infections and congenital abnormalities. Arch. Dis. Child. 53: 93, 1978.
12. Horstmann, D. M.: Rubella. Clin. Obstet. Gynecol. 25 (3): 585, 1981.
13. Warkany, J.: Congenital malformations. Year Book Medical Publishers. Chicago, 1971.
14. Stagno, S., Pass, R., Dworsky, M.E., Alford, Ch.: Maternal citomegalovirus infection and perinatal transmission. Clin. Obstet. Gynecol. 25 (3): 563, 1981.
15. Grossman, J.H.: Herpes simplex virus (HSV) infections. Clin. Obstet. Gynecol. 25 (3): 555, 1981.

16. Herrmann, K.: Congenital and perinatal varicella. Clin. Obstet. Gynecol. 25 (3): 605, 1981.
17. Larsen, J.W.: Influenza and pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol. 25 (3): 599, 1981.
18. Amankwah, K.S., Kaufmann, R., Poller, R.W. y Saunders, E.D.: Incidence of congenital abnormalities infantiles of gestational diabetic mothers. J. Perinat. Med. 9: 223, 1981.
19. Frases, F.C.: The multifactorial threshold concept. Uses and - misses. Teratol. 14: 267, 1977.
20. Zavala, C.: Contribución de los factores genético y ambientales en las malformaciones congénitas. Temas selectos de Pediatría Clínica. 2: 2, 1980.
21. Lisker, P., Armendares, S., Mutchinick, O., Smith, D.: Mesa redonda sobre consejo genético y diagnóstico prenatal. Temas Selectos de Pediatría Clínica. 2:199, 1980.
22. Mutchinick, O.: Epidemiología de las malformaciones. Temas Selectos de Pediatría Clínica. 2: 105, 1980.
23. Marden, P., Smith, D., McDonald, M.J.: Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. J. Pediatr. 64: 357, 1964.
24. Bachkov, N.O., Kuleshov, N.P., Chebotarev, A.: Population cytogenetic investigation of newborns in Moscow. Humangenet. 22: 139, 1974.
25. Jacob, P., Melville, M., Ratcliffe, S.: A cytogenetic survey of 11680 newborn infants. Ann. Hum. Genet. 37: 359, 1974.
26. Sergovich, F., Valentine, G.H., Chen, A.T.L, et al: Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies. New Eng. J. Med. 280: 851, 1969.
27. Hamerton, J.L., Canning, N., Ray, M., Smith, S.: A cytogenetic survey of 14069 newborn infants. Clin. Genet. 8: 223, 1975.
28. Evans, H.J.: Chromosome anomalies among livebirths. J. Med. Genet. 14: 309, 1977.
29. Salamanca, F., Buentello, L., Canón, S., Armendares, S.: Por publicarse.
30. Benítez, J., Ramos, D., Ayuso, N., Rey, J., Bello, M.J., Sánchez, A.: Cytogenetic study in malformed newborns. Evolution during different states of life. Ann. Esp. Pediatría. 13 (4): 287, 1980.

31. Verma, R.S., Dosik H.: Incidence of mayor abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations. A report of 357 cases. Clin. Genet. 17: 305, 1980.
32. Hassold, T., Chen, N., Funckhouser, J., Jooss, H., Matzura, J., Matsuyama, A., Wilson, C., Yamane, J.A. y Jacobs, P.A.: A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. Ann. Hum. Genet. 44: 119, 1980.
33. De la Chapelle, A., Herva, R., Koisto, M., Aula, P.: A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. Hum. Genet. 57: 253, 1981.
34. Ledbetter, D.H., Riccardi, V.M., Airhart, S.: Deletions of chromosomal 15 as a cause of the Prader Willi syndrome. New Eng. J. Med. 304: 325, 1981.
35. Jacobs, P.A.: Duchenne muscular dystrophy in a female with an X/autosome translocation: further evidence that the DMD locus is at Xp21. Am. J. Hum. Genet. 33 (4): 513, 1981.
36. Sanderson, A., Stewart, J.: Nuclear sexing with aceto-orcein. Brit. Med. J. 2: 1605, 1961.
37. Moorhead, P.S., Nowell, P.C., Melman, J.J., Baltips, D.M., Hungerford, D.A.: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 20: 613, 1960.
38. Summer, A.T., Evans, H.J., Buckland, R.A.: New technique for - distinguishing between human chromosomes. Nat. New Biol. 222: 31, 1971.
39. Salamanca, F., Armendares, S.: C bands in human metaphase chromosomes, treated by barium hydroxide. Ann. Genet. 17: 135, 1974.
40. Stevenson, A.C., Johnston, H.A., Stewart, P., Golding, D.R.: Congenital Malformations: A report of a study of series of consecutive births in 24 centers. World Health Organization. Supp. 34: 1966.
41. Smith, D.W.: Recognizable patterns of human malformations. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1982.
42. Aarskog, D., Abele, D., Aberfeld, D., et al: Birth Defects Compendium. Alan R. Liss, Inc. New York, 1979.
43. McKusick, V.A.: Mendelian inheritance in man. Johns Hopkins Univ. Press. Baltimore, 1979.
44. Fox, H., Emery, J.L., Goodbody, R.A., Yates, P.O.: Neurocutaneous melanois. Arch. Dis. Child. 39: 508, 1964.

45. Kaplan, A.M., Itabashi, H., Hanelin, L., Lu, A.: Neurocutaneous melanosis with malignant leptomeningeal melanoma. Arch. Neurol. 32: 669, 1975.
46. Fraser, F.C., Czeizel, A., Hanson, C.: Increased frequency of - tube defects in sibs of children with other malformations. Lancet. II (8290): 144, 1982.
47. Castilla, E., Mutchinick, O., Paz, J., Muñoz, E., Gelman, Z.: Estudio Latinoamericano sobre malformaciones congénitas. Bol. Org. Pn. Salus. 75: 494, 1974.
48. Smith, D.W.: Recognizable patterns of human deformation. W.B. Saunders. Philadelphia, 1981.
49. Moore, K.L.: Embriología básica. Interamericana. México, 1981.
50. Sucheston, M.E., Cannon, S.: Congenital malformations. F.A. Davis, Co. Philadelphia, 1973.