



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO

11216
2

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

Polidactilia en manos y pies ¿ Dos diferentes
entidades ?

Tesis para obtener el grado de especialista en
Genética Médica

Presenta: Dra. Elisa Aguirre García
Asesor : Dr. Osvaldo M. Mutchinick Baringoltz

México D.F.

Marzo del 2000

276548



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

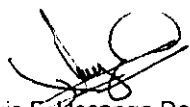
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



Dr. Osvaldo M. Mutchinick Baringoltz
Jefe del Departamento de Genética Humana
Profesor Titular de la Especialidad en Genética Humana
Instituto Nacional de la Nutrición
"Salvador Zubirán"



Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de la Nutrición
"Salvador Zubirán"

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.

Gracias a:

Héctor, Oliva, Héctor Jr. y José Antonio

Por el apoyo brindado en todo momento.

Gracias a:

Dr. Osvaldo M. Mutchinick Baringoltz

Y al Grupo Colaborador del RYVEMCE

Sin los cuales hubiera sido imposible la realización de este proyecto.

Indice

Introducción

Generalidades.....	1
Clasificación.....	3
Embriología.....	8
Dermatomas e inervación cutánea de las extremidades.....	9
Aspectos Genéticos.....	11
Eje próximo-distal.....	11
Eje antero-posterior.....	12
Eje dorso-ventral.....	13
Genes Hox.....	14
Genes <i>Pitx1</i> , <i>Tbx4</i> y <i>Tbx5</i>	15
El Gen <i>GLI3</i>	18
Hipótesis	25
Objetivos	26
Material y Método	27
Definiciones Operacionales.....	29
Criterios de Inclusión.....	30
Criterios de Exclusión.....	30
Metodología.....	30
Obtención de la información.....	31
Datos analizados.....	31
Análisis estadístico.....	31
Resultados	33
Tablas.....	38
Conclusiones	52
Apéndices	56
Apéndice 1.....	56
Apéndice 2.....	57
Bibliografía	68

GENERALIDADES

Polidactilia: (del griego poli: muchos, dactylos: dígitos).

Se define como la presencia de dígitos o porciones de ellos supernumerarios. La polidactilia se considera integrante del fenómeno general de la duplicación de partes, en esta anomalía el rango varía desde la duplicación de toda la extremidad, hasta la de una sola falange. La polidactilia es una de las malformaciones congénitas más frecuentes y se ha descrito desde la antigüedad, en diversas épocas y culturas.

La incidencia de la polidactilia es muy variable, por éste motivo diversos autores han estudiado estas diferencias, un ejemplo de esto son las variaciones étnicas. En la raza negra es la malformación de mano más frecuente, mientras que en la raza blanca lo es la sindactilia; sin embargo la incidencia de la sindactilia es la misma tanto en ambas razas. (Schurmeier, 1922, Mellin 1963). La frecuencia en población caucásica es de 2.4/1000 recién nacidos vivos (Bingle y cols, 1975), en comparación con la observada entre negros, en la cual es hasta 10 veces mayor (Frazier 1960, Altemus y Ferguson 1965). Esta diferencia étnica fue descrita por primera vez por Johnston (1910), posteriormente Frazier (1960) en Baltimore estimó una incidencia al nacimiento de 0.3/1000 en comparación con 3.6/1000 en negros. Mellin y cols en 1963 encontraron una alta prevalencia (10.7/1000) en población negra y de sólo el 1.6/1000 en blancos, observando que en la

raza negra la frecuencia de polidactilia en el sexo masculino es del doble que en el femenino. Recientemente se ha postulado que existe un mayor riesgo de presentar polidactilia postaxial para los productos de padres de raza negra que estén afectados con ésta malformación, que en los productos cuya madre de raza negra, haya sido la portadora de la malformación. En cambio, no se encontró diferencia en el riesgo de presentación de la polidactilia postaxial para los productos de padres o madres afectados que no son de raza negra (Orioli, 1995). Otros factores que se han asociado con mayor incidencia de polidactilia son: consanguinidad (López-Camelo y Orioli, 1996), niveles altos de testosterona materna durante la gestación (James, 1998) y en el caso de la polidactilia postaxial, su localización (manos o pies). En un estudio multicéntrico realizado en Sud América (Castilla y cols, 1997) se encontró una frecuencia de 27.7/10,000 polidactilia postaxial, (24.16/10,000 en manos, 2.08/10,000 en pies) en 216,464 recién nacidos consecutivos en Brasil, mientras que en Perú esta fue de 6.52/10,000 (3.26/10,000 en pies, 2.33/10,000 en manos) en 21,461 recién nacidos consecutivos. Esta diferencia ya se había reportado anteriormente en poblaciones andinas (López-Camelo y Orioli, 1996).

En México la incidencia reportada por el RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas) en el período de 1978-1987 fue de 12.4/10,000 (Mutchinick y cols, 1988).

Clasificación

Las polidactilias se clasifican dependiendo de las partes duplicadas (Temtamy y McKusick 1979) o de acuerdo a su formación embriológica (Winter y Tickle 1993) de la siguiente manera:

Temtamy y McKusick:

1) Polidactilia postaxial

- a) tipo A: dedos extra completamente desarrollados
- b) tipo B: dedos extra rudimentarios o pedunculados

2) Polidactilia preaxial

- a) polidactilia del pulgar, o tipo 1
- b) pulgar trifalángico, o tipo 2
- c) polidactilia del dedo índice o tipo 3
- d) polisindactilia o polidactilia preaxial tipo 4

3) Polidactilia de alto grado

- a) defecto tibial con polidactilia preaxial
- b) agenesia de la tibia y pie en espejo
- c) dimelia de tibia o cúbito
- d) otros tipos de duplicación de extremidades

Winter y Tickle:

Patrón normal

Separación de los dedos anormal (generalmente con número de dedos normal)

Incremento en el número de dedos (algunas veces con separación normal)

Preaxial

Mesoaxial

Postaxial

Pre y postaxial

Decremento en el número de dedos

Patrón anormal

Preaxial

Polidactilia de un dedo índice

Pulgar trifalángico

Simétrico con incremento del número de dedos

Manos/pies en espejo

Pre y postaxial con incremento en el número y separación anormal de los dedos

Polisindactilia tipo Haas

Caótico con separación anormal de los dedos

Síndrome Cenani-Lenz

En la primera clasificación cada tipo de polidactilia se considera una

entidad clínica diferente. Dentro de la polidactilia postaxial (PPA), en el tipo A, el dedo extra puede articularse con el 5to metacarpiano o con un metacarpiano extra, en el tipo B generalmente el dedo extra es un pequeño apéndice en el borde cubital de la mano (Fig 1). Diversos autores han estudiado las diferencias epidemiológicas de estos 2 tipos (Bonnievie 1919, Dantorth 1919, Sverdrup 1922, Milles 1928, Woolf 1970, Castilla y cols 1973) encontrando que: se presenta indistintamente el tipo A y B en casos familiares con varios miembros afectados de distintas generaciones, la mayor incidencia del tipo B es en negros, una mayor penetrancia en los casos familiares para el tipo A y preferencia del lado izquierdo (manos) para el tipo B.

La PPA es más frecuente que la preaxial (Woolf y Myrianthopoulos, 1973, Castilla y cols 1973), en esta última no existe diferencia en su incidencia ínter racial, la cual es de 0.8/1000.

La PPA como malformación aislada tiene heterogeneidad genética (Castilla 1973, López-Camelo 1996). Se han reportado casos familiares con un modo de herencia autosómico recesivo (Snyder 1929, Mohan 1962, Cantú 1974, Barrer 1947) y autosómico dominante (De Marinis 1957, OMIM 174200). También se presenta como parte de malformaciones de aproximadamente 40 síndromes (Upton 1990), tanto cromosómicos como génicos, dentro de los debidos a anomalías cromosómicas numéricas encontramos: el síndrome de Patau o trisomía 13, su incidencia es de

1/5000 nacimientos, sus características son: PPA en manos y algunas veces también en pies, y otras malformaciones de distintos aparatos y sistemas que generalmente son letales a corto plazo. Dentro de los síndromes con polidactilia postaxial de origen génico encontramos a los siguientes síndromes, Ellis-van Creveld (OMIM 225500) que se localiza en 4p16, el Síndrome Pallister Hall (OMIM 146510) que su localización cromosómica es en 7p13 y el síndrome Bardet-Biedl (OMIM 209900) que se localiza en 16q21. El síndrome Palister Hall tiene un modo de herencia autosómico dominante, mientras que los síndromes Ellis-van Creveld y Bardet-Biedl tienen un modo de herencia autosómico recesivo.

La PPA tanto en casos únicos como familiares se ha reportado asociada a otras malformaciones de los dedos como braquidactilia, camptodactilia y sindactilia, incluso con mano y/o pie hendido (Schmitt y Lyrakos, 1971).

Se ha propuesto que la polidactilia postaxial aislada, en manos y pies independientemente del tipo (A o B) son 2 diferentes entidades, por sus características clínicas y epidemiológicas diferentes (Castilla y cols 1997).

De acuerdo a la información epidemiológica reportada en la literatura, mencionada anteriormente y a los aspectos embriológicos y genéticos del desarrollo que se expondrán más adelante, se decidió realizar un estudio en población mexicana, con datos aportados por el RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas) de

recién nacidos consecutivos de diversos hospitales en varios puntos de la República Mexicana y pertenecientes a los distintos sistemas de salud. Este registro se coordina en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de la Nutrición, Salvador Zubirán.

EMBRIOLOGIA

Cada extremidad consiste en cuatro partes:

- 1.- zonoesqueleto: son las cinturas articulares e incluyen huesos como la clavícula, escápula y huesos de la cadera
- 2.- estilopodio: es un segmento que consiste en un solo hueso, húmero o fémur
- 3.- zigopodo: es un segmento que consiste en dos huesos paralelos, radio y cúbito, o, tibia y peroné.
- 4.- autopodio: porción terminal que contiene series de pequeños huesos, carpo, tarso, seguidos de huesos largos, metacarpos, metatarsos y falanges.

Los primordios de las extremidades superiores aparecen el día 26 al 28 post fertilización, los de las extremidades inferiores 2 días después. Estos primordios son pequeñas elevaciones de la pared corporal ventrolateral que consisten en una masa de mesénquima que deriva del mesodermo somático y está cubierta por una capa de ectodermo, y reciben el nombre de *rodete ectodérmico apical*. Este tiene efecto inductor sobre el mesénquima que fomenta el desarrollo y el crecimiento de las extremidades, así como la definición progresiva de las partes mesenquimatosas de la

extremidad. Parece también participar en la muerte celular normal (apoptosis) y en el mantenimiento de la vasculatura marginal del apéndice de la extremidad. La muerte celular es parte integral del desarrollo normal, por ejemplo: en las áreas interdigitales la eliminación de células mesenquimatosas es importante para la separación de los dedos, postulándose que zonas extra de muerte celular interdigital sean las responsables de la polidactilia. (O'Rahilly y Müller). En general el desarrollo lleva una secuencia próximo-distal, esto es tanto para su aparición de segmentos como para su osificación posterior.

A las siete semanas, los ejes longitudinales de las extremidades superiores e inferiores son prácticamente paralelos, los futuros dedos pulgar y 1er orjejo, que en el caso de las manos se distinguen del día 41 a 43 y en los pies del día 44 a 46, se encuentran en el borde preaxial. Los dedos están completamente separados 10 días después. Durante la vida fetal las extremidades rotan, las superiores rotan 90° externamente y los inferiores 90° internamente, lo que a estos últimos prepara para la marcha sobre la planta del pie y que el primer orjejo adopte una posición medial (Fig 2).

Dermatomas e inervación cutánea de las extremidades

El dermatoma se define como el territorio dérmico inervado por un par raquídeo y el ganglio correspondiente de la raíz dorsal. Los nervios

periféricos nacen de los plexos para las extremidades y se dirigen a los esbozos de las extremidades durante la quinta semana y se distribuyen en franjas segmentarias inervando las superficies dorsal y ventral de los esbozos de las extremidades. Al alargarse las extremidades, el territorio dérmico de los pares raquídeos emigra siguiendo los miembros y ya no llega a la superficie en la porción distal de las extremidades (Fig 3). El territorio cutáneo nervioso es la zona de piel inervada por un nervio periférico, estos territorios tienen superposición importante con los dermatomas.

ASPECTOS GENETICOS

El complejo proceso embriológico requiere la formación de un correcto número de dígitos y el establecimiento de un patrón correcto para cada dedo, así como que el pulgar y el hallux estén situados en el lado preaxial de la extremidad y que el 5to dedo se ubique en el lado postaxial. La diferenciación de estructuras y tipos celulares específicos sugieren que las células en el primordio de la extremidad tienen información posicional dirigida por 3 ejes: el próximo-distal, el antero-posterior (preaxial-postaxial) y el dorso-ventral.

Eje próximo-distal

El *rodete ectodérmico apical* es el responsable del crecimiento del primordio de la extremidad en el eje próximo-distal, consiste en epitelio pseudo-estratificado el cual es mantenido por el mesodermo subyacente. Las células de la zona subectodérmica que bordean inferiormente el *rodete ectodérmico apical* también se llaman *zona de progresión*. Esta tiene una actividad mitótica importante que da crecimiento lateral y distal. De esta manera las células localizadas en partes proximales dejan esta zona con el crecimiento y reciben sus identidades posicionales en la *zona de progresión*. Mientras la extremidad crece, la diferenciación se hace aparente,

inicialmente las estructuras más proximales (primordio del húmero), siguiendo por la diferenciación de los primordios de las estructuras más distales (Fig 4). Cuando experimentalmente se extirpa el *rodete ectodérmico apical*, se detiene el desarrollo de la extremidad y lo severo del daño depende del momento en que se extirpe. La función del *rodete ectodérmico apical* puede reemplazarse por la aplicación de elementos de la familia de los factores de crecimiento de fibroblastos (*FGF*) de la cual se conocen al menos 9 factores, pero sólo 3 de ellos son los que se expresan en el *rodete ectodérmico apical* (Vogel, 1996). *FGF-2* y *FGF-4* se expresan en el rodete durante el crecimiento de la extremidad y *FGF-8* se expresa en el ectodermo, anterior a la formación del rodete ectodérmico apical, lo que lo hace un excelente candidato para la iniciación del crecimiento de la extremidad (Zguricas y cols, 1998)

Eje anteroposterior

Este eje es controlado por la *zona de actividad polarizante*. Esta región se encuentra en el límite posterior del primordio de la extremidad y se compone de mesénquima altamente especializado (Riddle y Tabin, 1999). Si experimentalmente se transplanta a otra región, se inducen duplicaciones simétricas en espejo. Se ha postulado la existencia de una molécula señalizadora o un morfogen que activaría la *zona de actividad polarizante*.

Sonic hedgehog podría ser ese morfogen ya que co-localiza espacial y temporalmente con la zona de actividad polarizante (Riddle y cols, 1993). FGF-4 se produce en el *rodete ectodérmico apical* y mantiene la actividad de la *zona de acción polarizante* por el mantenimiento de la expresión de *Sonic hedgehog* (Vogel y cols, 1993). Esta retroalimentación sugiere que ambos ejes se regulan coordinadamente.

Eje dorsoventral

La familia de genes *Wnt* (Wingless type) codifica un grupo de moléculas que juegan un rol importante durante el desarrollo embrionario de las extremidades, *Wnt-7a* que es miembro de ésta familia es al parecer el que da la especificación de la polaridad dorsoventral, su expresión se limita al ectodermo dorsal únicamente ya que no se expresa en ninguna otra región de la extremidad. Experimentalmente se demostró esta actividad en ratones knock-out o sin actividad de *Wnt-7a*, los cuales desarrollaron cojinetes dorsales, tendones flexores ventral y dorsalmente, sin embargo también mostraron la falta de dígitos posteriores, lo que sugirió que *Wnt-7a* también puede tener un rol importante en el patrón anteroposterior y se ha sugerido como necesario para el mantenimiento de la expresión de *Sonic hedgehog* (Parr y cols, 1995)

Al parecer los 3 ejes podrían estar ligados por sus respectivas

moléculas de señalización, *FGF-4*, *Sonic hedgehog* y *Wnt-7a*, durante el patrón y crecimiento de las extremidades.

Genes Hox

Estos genes también son conocidos como homeobox y aunque las proteínas codificadas por estos genes pueden diferir grandemente una de otra, tienen altamente conservado su homeodominio. Tienen la capacidad de dividir a grupos celulares en periodos embrionarios tempranos para desarrollar tejidos y órganos específicos. En los vertebrados existen 38 genes *Hox* organizados en los complejos: *Hoxa*, *Hoxb*, *Hoxc* y *Hoxd*. Los complejos a y d tienen un rol importante en el desarrollo de las extremidades.

En el ratón la activación de los genes *Hox* durante la morfogénesis sigue patrones espaciales y temporales. El análisis de estos patrones sugiere que cada gen *Hoxa* y *Hoxd* se regula en 3 fases independientes, asociándose cada fase con la especificación y patrón de uno de los segmentos próximo-distales (Nelson y cols, 1996). Los genes *Hoxd* se expresan en la punta posterior distal de la extremidad en desarrollo, sobrepuesta a la *zona de actividad polarizante*, esto divide el pedículo de la extremidad en 5 sectores a través del eje antero-posterior. Cada sector correlaciona con diferentes códigos *Hoxd*, lo que los hace excelentes candidatos para las malformaciones de mano como polidactilia y sindactilia

(Tabin y cols, 1992). *HOXD13* en el humano tiene un papel crítico en la formación del autopodio y está implicado en la polisindactilia (Muragaki y cols, 1996, Akarsu y cols, 1996). Mutaciones en *HOXA13* se han identificado en el síndrome mano-pie-genitales, el cual tiene un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable. Las alteraciones en mano son: acortamiento del 1er metacarpiano, de la falange distal del pulgar y de la falange media del 5to dedo, fusión o maduración retardada del carpo, en los pies: acortamiento del primer metatarsiano y de la falange distal del 1er dedo y en el aparato urogenital: útero bicorne, falta de implantación de los ureteros en la vejiga, del orificio uretral en vulva, en la mujer y de hipospadias en el hombre (Manouvrier y cols, 1999)

Genes *Pitx1*, *Tbx4* y *Tbx5*

Estudios en animales de laboratorio sugieren que estos genes son posibles candidatos de la identidad de las extremidades. *Pitx1* se expresa tempranamente en las extremidades inferiores y no en las superiores. Cuando *Pitx1* se expresa erróneamente en las extremidades superiores, induce la formación de estructuras como las de las extremidades inferiores, o sea que: el patrón muscular se modifica como el de las piernas, ocurren cambios en el cúbito y el patrón de los dedos cambia (Logan y Tabin 1999).

Cuando se producen animales sin expresión de *Pitx1*, la expresión de *Tbx4* se reduce y se observan transformaciones parciales pierna-brazo, esto indica que posiblemente *Pitx1* regule la expresión de *Tbx4* (Szeto y cols, 1999).

El gen *Tbx4* se expresa únicamente en las extremidades inferiores. Si en embriones de pollo, se injerta tejido de las patas que exprese los transcritos de *Tbx4* en las alas en desarrollo, aparecen en éstas el desarrollo de dígitos semejantes a los de la pata (Rodríguez-Esteban y cols, 1999). Los primeros cambios en el embrión son la detención del desarrollo de la extremidad en comparación con la extremidad contralateral no afectada, cambios en el *rodete ectodérmico apical* como pérdida del epitelio pseudo-estratificado y su disrupción en al menos 2 dominios.

El dominio de los genes *T-box* se une al DNA como un dímero. Las alteraciones observadas, mencionadas anteriormente, al expresarse ectópicamente esta familia de genes, pueden deberse a la formación de heterodímeros entre las proteínas ectópicas y las endógenas (algunas producidas por los genes *T-box*), que las desactivarían.

La expresión ectópica de *Tbx5* en la pata afecta el mRNA de *Tbx4*, así como a *Tbx2* y *Tbx3*, que son otros 2 genes *T-box* que se expresan tanto en las extremidades superiores como las inferiores. La expresión ectópica de *Tbx4* y *Tbx5* también reducen la expresión de los genes de la familia *FGF*, especialmente *FGF4*, 8 y 10 y de otras familias de genes involucrados

en el desarrollo de las extremidades como *BMP* (bone morphogenic protein) y *WNT* (Rodríguez-Esteban y cols, 1999).

El transcrito de *Tbx5* puede desarrollar estructuras semejantes a las alas, cuando se colocan en las piernas de los embriones de pollo; la tibia se alarga y articula con los huesos del metatarso, con el fémur no articula y es delgada como el cúbito. Las falanges aunque son diferentes a las que encontramos en un ala normal, son 3 como en éstas (Takeuchi y cols, 1999).

En ratones sin expresión de *Pitx1*, la expresión de *Tbx4* se reduce y las extremidades inferiores pueden adquirir patrones similares a las superiores, aún sin expresión ectópica de *Tbx5* (Niswander y cols, 1999), esto podría sugerir que la función de *Tbx5* no es regular la identidad de las extremidades superiores en sí, si no reprimir la identidad hacia las inferiores.

Se ha demostrado que personas con el síndrome de Holt-Oram (Basson y cols, 1997, Li y cols, 1997) tienen niveles reducidos de *TBX5* y no tienen transformación en la identidad de la extremidad; sin embargo muestran alteraciones como pérdida o duplicación del pulgar, así como radio reducido o ausente. *TBX5* y *TBX3* están localizados en 12q24. Mutaciones en *TBX3* causan el síndrome ulnar-mamario (Bamshad y cols, 1997). Este síndrome tiene un modo de herencia autosómico dominante y se caracteriza por agenesia o duplicación del 5to dedo de la mano, hipoplasia de los 4tos y 5tos orjeos, hipoplasia mamaria, de glándulas sudoríparas y en ocasiones

anormalidades dentales, urogenitales, cardíacas, hipogenitalismo y obesidad.

Experimentalmente se demostró que niveles incrementados de las proteínas *Tbx* interfieren con el desarrollo del esqueleto anterior, manifestándose por: extremidades cortas, pérdida de las estructuras anteriores y disrupción del *rodete ectodérmico apical* (Rodríguez-Esteban y cols, 1999).

El gen *GLI3*

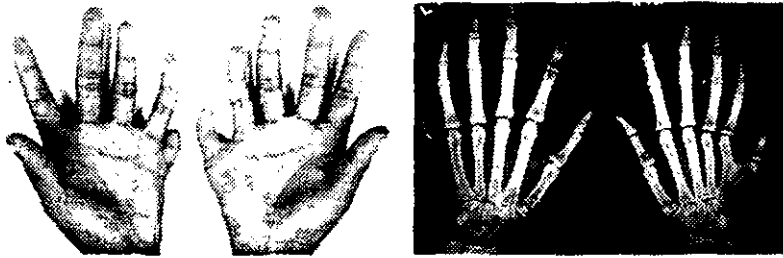
Este gen codifica para el factor de transcripción de dedos de zinc *Gli3*. Originalmente se describió por su homología con *GLI1*, un gen involucrado en la etiología de los gliomas, por lo que se consideró como un oncogen (Ruppert y cols, 1990). Posteriormente se describió en el ratón mutante *Xt* (dedos extra), mutaciones en el gen homólogo al humano *GLI3*, que se encuentra en 7p13. Este gen tiene 7 dominios conservados, incluyendo uno de unión al DNA, los dedos de zinc y el anclaje microtubular.

En 1997 se reportaron mutaciones dentro de este gen en personas con el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (CPSG), síndrome Pallister-Hall (SPH) (Wild 1997, Kang y cols, 1997) y con polidactilia postaxial tipo A (PPA-A) (Radhakrishna 1997). Aunque las mutaciones dentro de este gen se localizan en distintos sitios la característica física común en estas tres

entidades es la polidactilia postaxial. El síndrome de CPSG es causado por mutaciones truncales cercanas al extremo amino terminal, la PPA-A por mutaciones truncales en el extremo carboxil, mientras que en el SPH ocurren en una zona intermedia (Biesecker y cols, 1997).

En modelos experimentales en ratón, se ha demostrado que *Gli3*, actúa en el embrión, espacial y temporalmente muy cercanamente a *Gli2* y *Gli1*, los cuales a su vez interaccionan estrechamente con *Sonic hedgehog* (Mo y cols, 1999, Motoyama y cols, 1998).

Se ha postulado por homología al gen *Ci* en *Drosophila*, que el gen *Gli1* en mamíferos sea un activador transcripcional, *Gli3* un represor y *Gli2* determine el balance entre *Gli1* y *Gli3*. Que al igual que *Ci* la expresión de *GLI3* en humanos esté regulada por una ruptura proteolítica cercana al extremo amino terminal, así el producto de esta ruptura reprimiría la transcripción, mientras que la proteína completa la activaría. De esta manera se explicarían algunas de las características de los síndromes que tienen mutaciones en éste gen, ya que las mutaciones encontradas en el SPH ocurren entre las regiones que codifican los dedos de zinc y el anclaje microtubular. La proteína producida podría tener actividad de unión al DNA, pero no tendría anclaje de microtúbulos y serviría como un represor constitutivo de la transcripción. La variante de la PPA-A podría mantener los motivos de dedos de zinc, el sitio de ruptura proteolítica, el anclaje a microtúbulos y probablemente también la regulación por la proteasa. Por



2

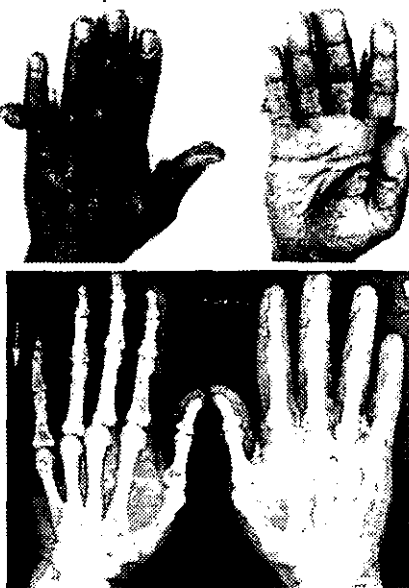


Fig 1.* Polidactilia postaxial , tipo A en 1, tipo B en 2

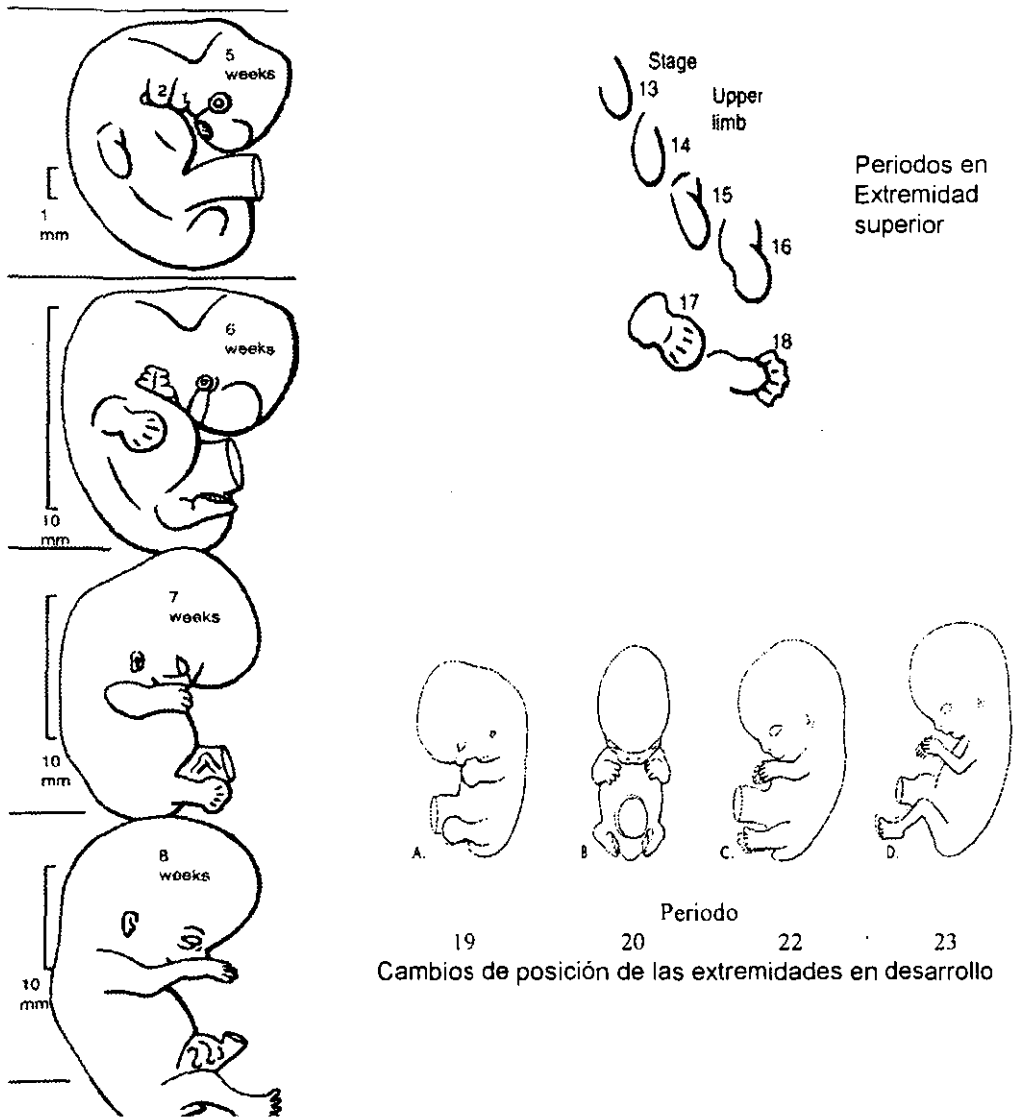


Fig 2.* Esquemas que ilustran distintos periodos de desarrollo de manos y pies, entre la 4ta y 7ma semanas

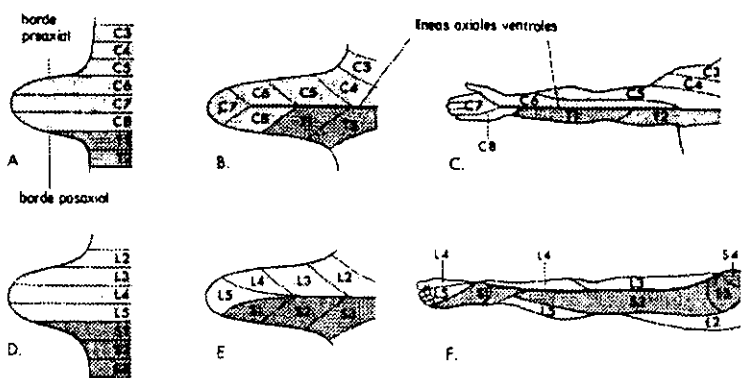
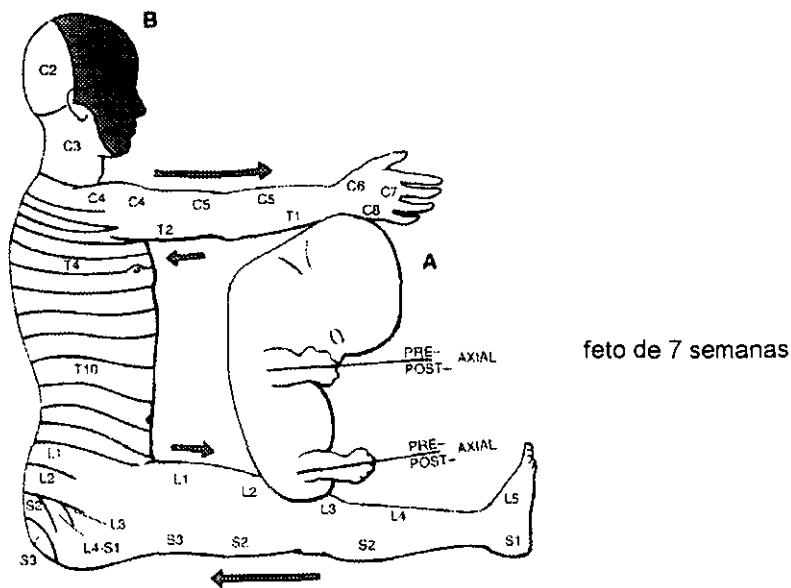


Fig 3.* Desarrollo de la distribución de los dermatomas, **A** y **D** 5ta semana temprana, **B** y **E** 5ta semana tardía, aspecto ventral, **C** y **F** distribución final

Skeletal System and Limbs

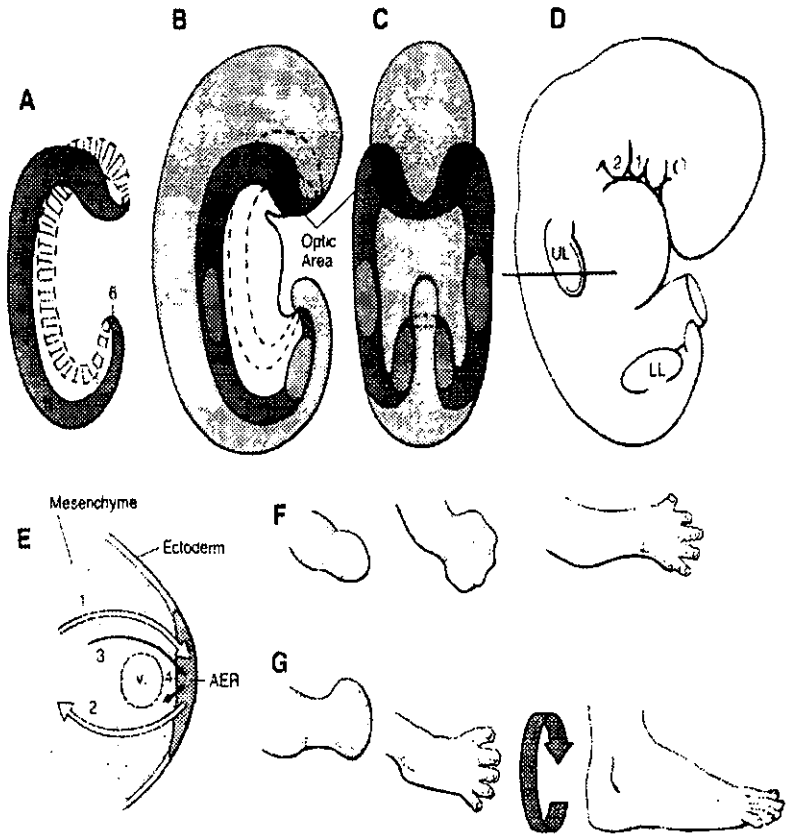


Fig 4.* **A** anillo ectodérmico (vista lateral), **B** a las 4 semanas, **C** a las 5 semanas, **E** rodete apical ectodérmico (sección horizontal), la vena marginal está adyacente, las flechas indican la sucesión de interacciones epitelio-mesenquimatosas, **F** extremidad superior a las 5, 6 y 8 semanas, **G** extremidad inferior a las 6, 8 semanas y en el adulto.

HIPOTESIS

¿Es la polidactilia postaxial aislada en manos una entidad clínica y epidemiológica diferente a la polidactilia postaxial aislada en pies?

OBJETIVOS

Principal

Determinar las diferencias clínicas y epidemiológicas de la Polidactilia Postaxial en manos y pies

Secundarios

1. Conocer la incidencia de la PPA y su distribución entre los subgrupos: manos, pies y ambos.
2. Determinar si existe diferencia entre la incidencia de la PPA aislada en manos, pies y ambos.
3. Comparar la lateralidad de la PPA aislada en manos, pies y ambos.
4. Determinar si existe diferencia entre la incidencia por sexo de la PPA aislada en manos, pies y ambos
5. Determinar si existe diferencia entre la incidencia por sexo de la PPA aislada, de acuerdo a su lateralidad.
6. Conocer si existen diferencias en los antecedentes perinatales entre los grupos de PPA aislada en manos y pies.

MATERIAL Y METODO

La muestra total fue de 1011 casos de recién nacidos vivos con polidactilia, sus respectivos controles y 48 recién nacidos muertos con polidactilia. Se obtuvo de un total de 939,730 nacimientos consecutivos examinados en el período de 1978 a 1998 en hospitales participantes en el RYVEMCE (Apendice 1). De los 1011 casos, 548 tuvieron PPA aislada, de éstos 332 (60.58%) la tuvieron en manos, 143 (26.09%) en pies, 23 (4.19%) con alguna combinación de manos y pies, 24 (4.37%) en las cuatro extremidades y en 26 (4.74%) no se especifico la localización. Se excluyeron los casos de los recién nacidos muertos por tratarse únicamente de 4 casos aislados y las combinaciones de manos y pies.

RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas)

La información de los casos y controles se recopiló de los formularios microfilmados llenados por los hospitales participantes en el período de 1978 a 1998. La información que se encuentra en ellos es la siguiente: Hospital, Dr(a) que realiza el formulario, fecha del nacimiento (día, mes y año), sexo, características del cordón umbilical (único, número de vasos), peso, talla, perímetro cefálico, nombre, número de expediente, estado al nacimiento

(vivo, muerto), evolución (alta o defunción y tiempo en que ocurre) , presentación, tipo de parto, malformado o control (siguiente o no siguiente), diagnósticos (certeza), nombre, ciudad, estado, país, edad, escolaridad y ocupación de la madre y el padre, número de embarazos de la madre, estado de los productos a su nacimiento, sexo y fecha de nacimiento de cada uno, fecha de comienzo de convivencia con el padre del producto actual, productos anteriores de otros padres, fecha de última menstruación, concepción (fácil –si o no- , estudios y tratamientos requeridos), otro malformado en la familia, consanguinidad de los padres, genealogía, antepasados (antecedentes étnicos), antecedentes durante el embarazo, uso de anticonceptivos (tipo, tiempo de uso, uso durante el embarazo), trabajo y ocupación actual y anterior del padre y de la madre.

Definiciones Operacionales

- a) *Polidactilia Postaxial*: dedo o porción de dedo, duplicado en el extremo cubital y/o tibial de la extremidad
- b) *Aislado*: que se presenta como malformación única
- c) *Caso*: Recién nacido vivo con polidactilia postaxial aislada.
- d) *Control*: Recién nacido vivo siguiente al caso, del mismo sexo, nacido en el mismo hospital, no malformado, aunque no necesariamente sano.
- e) *Malformación menor*: aquella que no compromete la vida, la función o la estructura normal de algún órgano, aparato o sistema.
- f) *Recién nacido muerto*: Producto sin vida, mayor a las 20 semanas de gestación o de más de 500g de peso.
- g) *Antecedentes Perinatales*: Eventos o circunstancias que ocurren durante el embarazo y parto.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron a todos los recién nacidos vivos con polidactilia postaxial aislada o con alguna malformación menor, que nacieron en el periodo de 1978 a 1998 en los hospitales participantes en el RYVEMCE.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron todos los recién nacidos muertos y todos los recién nacidos vivos con polidactilia postaxial con otra malformación mayor.

Metodología

Los datos se tomaron de un estudio multicéntrico de casos y controles (RYVEMCE). Este estudio se basa en el examen clínico sistematizado de todos los nacimientos vivos y muertos para la detección de malformaciones congénitas. Tanto para el malformado como para el control se llena un formulario diseñado para éste estudio que incluye los aspectos clínicos, ambientales, genéticos y reproductivos mencionados anteriormente. Todos los datos se obtienen y registran como se norma en el Manual Operacional. Cada mes, el médico responsable del estudio envía a la Coordinación del RYVEMCE, los formularios correspondientes a los casos con malformaciones congénitas, los de sus controles y el total de

nacimientos ocurridos en su hospital. En la Coordinación, se revisan los datos, se corrigen errores y omisiones, se codifican y se capturan en una base de datos, los formularios se guardan tal como llegan y microfilmados.

Obtención de la Información

Se revisaron los microfilms de todos los formularios de 1978 a 1998 que tenían el diagnóstico de polidactilia y se creó una base de datos (Dbase, versión III) con todos los datos del formulario incluyendo localización y lateralidad de la polidactilia.

Datos analizados

Se analizaron los siguientes datos: sexo, presentación, localización y lateralidad de la polidactilia, edad materna, edad paterna, distribución por sistema de salud (SSA, IMSS, ISSSTE, PEMEX), metrorragia, sobrevida, familiares de primer grado y con otro parentesco con polidactilia y otras malformaciones de miembros.

Análisis estadístico

Se obtuvieron el total de casos de cada dato analizado. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de chi cuadrada, prueba exacta de

Fisher y la razón de momios (RM), considerándose como diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$ e intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Las variables: edad materna, paterna y sobrevida se estratificaron y se comparó el número de casos de cada grupo.

RESULTADOS

Para una mejor comprensión de los resultados se realizaron tablas comparativas, el número de cada una está inserto en el texto para su referencia. Cabe aclarar que cuando se menciona "mano" se trata de la mano izquierda o derecha, "manos" es en relación a las dos, los términos "pie" y "pies" se refieren también a uno y a los dos, y cuando se menciona "ambos" son las cuatro extremidades. Las comparaciones que tuvieron diferencia estadísticamente significativa se enlistan en la última hoja de esta sección y las comparaciones se pueden consultar en el apéndice 2.

La prevalencia de polidactilia al nacimiento fué de 11.87/10,000 recién nacidos vivos. En la Tabla 1 se muestra el total de nacimientos en hospitales participantes del RYVEMCE en el período de 1978 a 1998.

Los casos de PPA fueron 671 que correspondieron al 66.4% del total. De estos 548 casos fueron aislados y constituyeron la muestra de éste estudio (Tabla 2). Los recién nacidos muertos con polidactilia no se incluyeron mostrándose el número de casos observados en la Tabla 3.

La relación de casos femeninos y masculinos fué de 1:1.25 a favor de los segundos.

La frecuencia de cada localización fue la siguiente: manos 332 (60.5%), pies 143 (26%), combinación de manos y pies 23 (4.1%), las cuatro extremidades 24 (4.3%) y no especificadas 26 (4.7%) (Tabla 4).

Las comparaciones de los casos por localización, lateralidad y sexo

(Tablas 5 y 6) se comportaron de la siguiente manera: Manos versus pies mostró diferencia significativa, a expensas de los casos en manos. La frecuencia de lateralidad en manos mostró diferencia significativa, a expensas principalmente de mano derecha. Mano izquierda versus derecha mostró diferencia significativa al igual que ambas manos versus izquierda y ambas manos versus derecha. También en las comparaciones en pies hubo diferencias significativas. Las frecuencias de acuerdo a la lateralidad mostraron diferencia significativa a expensas de ambos pies. Pie izquierdo versus derecho y pie derecho versus ambos no presentaron diferencia significativa, mientras que pie izquierdo versus ambos si la tuvo. La frecuencia en manos por lateralidad y sexo tampoco mostró diferencia significativa, mientras que la frecuencia en pies por sexo si difirió significativamente a expensas de pie derecho de casos femeninos. Por último las comparaciones por localización fueron de la siguiente manera: manos versus pies bilateral y mano derecha versus pie derecho tuvieron diferencia significativa, la comparación de mano izquierda versus pie izquierdo no tuvo diferencia significativa.

No hubo diferencia significativa entre los casos con PPA aislada en manos, pies y ambos por sistema de salud (Tabla 7), tampoco la hubo por grupo de edad materna (Tabla 8). En los grupos de edad paterna se observó diferencia en el grupo de 20-24 años, entre casos con PPA aislada en manos y pies, sin embargo ésta no fue significativa. (Tabla 9).

En las comparaciones para metrorragia, aunque en la mayoría de los

casos, sus madres no tuvieron ningún evento de sangrado durante el embarazo (91.6% manos, 89.5% para pies y 87.5% para ambos), si existió diferencia significativa entre los casos de manos y pies, para sangrado en el primer trimestre (Tabla 10).

La sobrevida alcanzada por los casos dependiendo de la localización de la PPA aislada no tuvo diferencia significativa. Prácticamente todos los casos se dieron de alta vivos a las 72hrs (97.9% manos, 99.3% pies y 100% de ambos). (Tabla 11).

En el análisis de los familiares con polidactilia encontramos lo siguiente: 54 casos del sexo masculino tuvieron por lo menos un familiar con polidactilia (19.4%), mientras que 49 casos del sexo femenino tuvieron por lo menos un familiar con polidactilia (22.0%). Tomando en cuenta la localización de la PPA aislada, se encontró lo siguiente: el 72.8% de los casos con familiares afectados (52% masculinos, 48% femeninos) tenían PPA aislada en manos, 13.5% (42.8% masculinos, 57.1% femeninos) en pies y 8.7% (88.8% masculinos, 11.1% femeninos) en ambos. (Tabla 12). Dependiendo del familiar de 1er grado afectado se observó lo siguiente: 21 casos masculinos tuvieron madre con polidactilia, mientras que solo 15 casos femeninos tuvieron madre con polidactilia (Tablas 13 y 14), ésta comparación no fue estadísticamente significativa. En cambio si el padre era el portador de la polidactilia la diferencia entre los casos femeninos y masculinos si fue significativa, ésta diferencia observada fue a expensas de los casos con PPA aislada en manos. Las comparaciones de casos

femeninos y masculinos con polidactilia en pies y ambas extremidades con padre afectado no mostraron diferencias estadísticamente significativas, (Prueba exacta de Fisher).

Comparaciones con diferencia estadísticamente significativa

Comparación de los casos	χ^2	p	RM	IC 95%	Apéndice
Manos vs Pies	136.52	<0.001	4.631	3.53-6.07	2-1
Mano izquierda vs derecha	37.74	<0.001	3.138	2.13-4.61	2-2
Ambas manos vs izquierda	5.56	0.018	1.468	1.06-2.02	2-3
Ambas manos vs derecha	71.414	<0.001	4.608	3.15-6.75	2-4
Pie izquierdo vs Ambos	7.551	0.006	2.071	1.21-3.52	2-5
Pie derecho Masculinos vs Femeninos	4.803	0.028	2.432	1.08-5.48	2-6
Manos bilateral vs Pies bilateral	17.124	<0.001	2.509	1.59-3.95	2-7
Mano derecha vs Pie derecho	14.940	<0.001	2.496	1.54-4.04	2-8
Metrorragia en 1er trim. Manos vs Pies	4.20	0.04	2.59	1.04-6.49	2-9
Padre con polidactilia. Fem. vis Masc.	7.39	0.006	2.76	1.29-5.99	2-10
Padre con polidactilia. Manos y Sexo	6.46	0.011	3.15	1.26-8.13	2-11

Tabla 1 Total de Recién Nacidos examinados durante el período comprendido entre enero de 1978 y diciembre de 1998

Sexo	RN vivos		RN muertos		Totales	
	Número	%	Número	%	Número	%
Masculinos	435588	98.2	8047	1.8	443635	100
Femeninos	415711	98.4	6892	1.6	422603	100
Indeterminados	136	63	80	37	216	100
Totales	851435	98.26	15019	1.73	866454	99.98

Tabla 2 Frecuencia de los diversos tipos de polidactilia en Recién Nacidos vivos

Tipo	Preaxiales		Postaxiales		Complejas		No especificadas		Totales	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Aislados	150	19.1	548	69.6	15	1.9	74	9.4	787	100
Múltiples y/o Sx	57	25.4	123	54.9	11	4.9	33	14.7	224	99.9
Totales	207	20.5	671	66.4	26	2.6	107	10.6	1011	100

Tabla 3 Frecuencia de los diversos tipos de polidactilia en Recién Nacidos muertos

Tipo	Preaxiales		Postaxiales		Complejas		No Especificadas		Totales	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Aislados	1	20	4	80	0	0	0	0	5	100
Múltiples y/o Sx	5	11.6	20	46.5	3	6.9	15	34.8	43	100
Totales	6	12.5	24	50	3	6.2	15	31.2	48	99.8

Tabla 4 Localización de las polidactilias postaxiales aisladas por sexo

Sexo	Mano o Manos		Pie o Pies		Mano y Pie		Mano y Pies		Manos y Pie		Manos y Pies		No Especificadas		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Masculino	182	59.7	79	25.9	5	1.6	2	0.7	7	2.3	16	5.2	14	460.0%	305	100
Femenino	150	61.7	64	26.3	3	1.2	5	2.1	1	0.4	8	3.3	12	490.0%	243	100
Total	332	60.6	143	26.1	8	1.5	7	1.3	8	1.5	24	4.3	26	470.0%	548	100

Tabla 5 Presentación de los casos por lateralidad

Lateralidad	Manos		Pies		Total	
	No	%	No	%	No	%
Izquierdo	124	37.3	60	41.9	184	38.7
Derecho	53	15.9	46	32.2	99	20.8
Izquierdo y Derecho	155	46.7	37	25	192	40.4
Total	332	99.9	143	99.9	475	99.9

Tabla 6 Presentación de los casos por lateralidad y sexo

Sexo	Manos			Pies			Total
	izq	der	ambas	izq	der	ambos	
Masculino	68	28	86	27	32	20	261
Femenino	56	25	69	33	14	17	214
Total	124	53	155	60	46	37	475

Tabla 7 Distribución por sistema de salud de los casos en manos, pies, ambos y no especificados

Sistema de Salud	NE		Manos		Pies		Ambos		Bilateral NE		Total		Prevalencia por 10,000
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	
SSA	8	100	252	76	116	81.1	21	87.5	18	100	415	79	6.39
IMSS	0	0	47	14.1	15	10.5	2	8.3	0	0	64	12.1	5.54
ISSSTE	0	0	30	9	11	7.7	1	4.1	0	0	42	8	5.21
PEMEX	0	0	3	0.9	1	0.7	0	0	0	0	4	0.7	6.09
Total	8	100	332	100	143	100	24	99.9	18	100	525	99.8	6.16

Tabla 8 Casos de PPA aislada por grupo de edad materna y localización

Edad Materna	NE		Manos		Pies		Ambos		Bilateral NE		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
NE	0	0	2	0.6	1	0.7	1	4.2	0	0	4	0.7
< 20	2	25	75	22.6	35	24.5	3	12.5	2	11.1	117	22.3
20 - 24	2	25	115	34.6	48	33.6	11	45.9	5	27.8	181	34.5
25 - 29	3	37.5	67	20.2	29	20.3	4	16.6	5	27.8	108	20.6
30 - 34	1	12.5	40	12	14	9.8	5	20.8	4	22.2	64	12.2
35 - 39	0	0	23	7	12	8.4	0	0	2	11.1	37	7
40 y >	0	0	10	3	4	2.7	0	0	0	0	14	2.7
Total	8	100	332	100	143	100	24	100	18	100	525	100

Tabla 9 Casos de PPA aislada por grupo de edad paterna y localización

Edad Paterna	NE		Manos		Pies		Ambos		Bilateral NE		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
NE	0	0	21	6.3	3	2	1	4.2	2	11.1	27	5.1
< 20	0	0	28	8.4	13	9.1	0	0	2	11.1	43	8.2
20 - 24	3	37.5	81	24.4	44	30.8	10	41.7	3	16.7	141	26.8
25 - 29	3	37.5	78	23.5	34	23.8	5	20.8	5	27.8	125	23.8
30 - 34	1	12.5	54	16.3	19	13.3	4	16.7	3	16.6	81	15.4
35 - 39	0	0	42	12.6	15	10.5	2	8.3	2	11.1	61	11.6
40 - 44	0	0	13	3.9	7	4.9	1	4.1	0	0	21	4
45 y >	1	12.5	15	4.5	8	5.6	1	4.1	1	16.7	26	4.9
Total	8	100	332	99.9	143	100	24	99.9	18	3.2	525	100

Tabla 10 Frecuencia de PPA aislada y metrorragia materna

Metrorragia	NE		Manos		Pies		Ambos		Bilateral NE		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
NE	0	0	7	2.1	0	0	0	0	1	5.5	8	1.5
No	8	100	304	91.6	128	89.5	21	87.5	16	88.8	477	90.8
Si	0	0	11	3.3	12	8.4	2	8.3	1	5.5	26	5
Segundo	0	0	5	1.5	2	1.4	0	0	0	0	7	1.3
Tercero	0	0	5	1.5	1	0.7	1	4.2	0	0	7	1.3
Total	8	100	332	100	143	100	24	100	18	99.8	525	99.9

Tabla 11 Tipo de PPA y tiempo de sobrevida

Sobrevida	NE		Manos		Pies		Ambos		Bilateral NE		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
NE	1	12.5	2	0.6	0	0	0	0	0	0	3	0.5
Vivo a las 72 horas	7	87.5	325	97.9	142	99.3	24	100	18	100	516	98.3
Muerto el 1er día	0	0	3	0.9	1	0.007	0	0	0	0	4	0.7
Muerto el 3er día	0	0	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0.2
M. en 72 horas NE	0	0	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0.2
Total	8	100	332	100	143	100	24	100	18	100	525	99.9

Tabla 12 Frecuencia de agregación familiar por sexo del propósito

Sexo	NE		Manos		Pies		Ambos		Totales	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Masculino	1	20	39	52	6	42.9	8	88.9	54	52.4
Femenino	4	80	36	48	8	57.1	1	11.1	49	47.6
Totales	5	100	75	100	14	100	9	100	103	100

Tabla 13 Frecuencia de casos masculinos con parientes afectados

Localización	Parientes Afectados										Totales	
	Madre		Padre		Hermanos		Hermanas		< 1er Grado			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
NE	0	0	1	50	0	0	0	0	1	50	2	100
Manos	17	23.6	8	11.1	14	19.4	7	9.7	26	36.1	72	99.9
Pies	0	0	1	10	4	40	2	20	3	30	10	100
Ambos	4	21.1	3	15.8	4	21.1	4	21.1	4	21.1	19	100
Total	21	20.3	13	12.6	22	21.4	13	12.6	34	33	103	99.9

Tabla 14 Frecuencia de casos femeninos con parientes afectados

Localización	Parientes Afectados										Totales	
	Madre		Padre		Hermanos		Hermanas		< 1er grado			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
NE	1	11.1	2	22.2	2	22.2	1	11.1	3	33.3	9	99.9
Manos	15	19.2	19	24.3	11	14.1	11	14.1	22	28.2	78	99.9
Pies	0	0	5	45.5	1	9.1	4	36.4	1	9.1	11	100
Ambos	0	0	1	50	0	0	0	0	1	50	2	100
Totales	16	16	27	27	14	14	16	16	27	27	100	100

CONCLUSIONES

La polidactilia es una malformación frecuente y fácilmente reconocible al nacimiento, por este motivo diversos autores y organizaciones han planteado clasificaciones de acuerdo al segmento duplicado o su localización, la presentación más frecuente es la postaxial, ésta, se puede presentar aislada o como parte del espectro de alguno de los más de 40 síndromes de los cuales es característica. Aunque ha sido estudiada en muchas ocasiones por diversos investigadores y en distintas épocas, fue hasta 1997 cuando Castilla y cols basados en los resultados de las comparaciones clínicas y epidemiológicas entre las dos localizaciones, plantearon la posibilidad de que la PPA aislada en manos y pies fueran dos entidades diferentes. La muestra la obtuvieron de un registro de casos y controles semejante al RYVEMCE, de varios países Sudamericanos. Este es el único trabajo reportado hasta la fecha en donde se propone que la PPA aislada en manos y pies son dos entidades diferentes.

La prevalencia de la PPA encontrada en este trabajo, al nacimiento fue de 7.88/10,000 recién nacidos vivos, de los cuales 3.89/10,000 correspondieron a PPA aislada en manos, 1.67/10,000 en pies y 0.28/10,000 en ambas extremidades, comparando estos resultados con los de el único trabajo reportado en la literatura en donde se mencionan estas prevalencias (Castilla y cols), México se situaría junto con los países sudamericanos con prevalencias al nacimiento de PPA aislada en manos

baja, la prevalencia de la en pies también fue baja y respecto a la prevalencia encontrada para ambas extremidades la de este trabajo fue incluso menor a la más baja reportada por Castilla y cols.

Las comparaciones que tuvieron diferencia significativa y que apoyan nuestra hipótesis fueron las siguientes: la comparación gruesa de casos en manos contra la de casos en pies, con notable diferencia desde sus prevalencias, la PPA en manos tiene una mayor frecuencia que la de pies y estas dos (individualmente) más que la de ambas extremidades, esto puede estar en relación con las diferencias entre la morfogénesis en manos y en pies, la diferencia cronológica, los distintos genes que interactúan hacen que la morfogénesis de las manos sea más compleja que la de pies. La mayor frecuencia de los casos en manos, fue en ambas, mientras que en pies predominó el lado izquierdo y ambos pies tuvo la frecuencia más baja, la diferencia significativa entre mano izquierda y derecha que en pies no se presentó, también las comparaciones tomando en cuenta lateralidad y sexo mostraron una mayor frecuencia de casos en pie derecho masculinos que los casos en pie derecho femeninos. El evento materno de metrorragia en el primer trimestre presentó diferencia significativa entre los casos en manos y los de pies, con tendencia mayor en los casos en pies, esto también se podría apoyar por la mayor complejidad en la morfogénesis de las manos en relación con la de pies, por lo que se necesitaría una agresión más fuerte para dañar un complejo de formación más simple. Hubo una frecuencia mayor de familiares de 1er grado afectados para los casos en manos y

ambas extremidades que para los casos en pies. También se encontró mayor frecuencia para los casos izquierdos en manos y derechos en pies.

Otros datos que aunque no mostraron diferencias estadísticamente significativas vale la pena mencionar son los siguientes: La sobrevivencia del caso, en los tres grupos fue mayor al 97% para las primeras 72 hrs, lo cual está de acuerdo con la benignidad de esta malformación aislada. No se encontraron diferencias interraciales en las prevalencias en México como las reportadas en otros países, muy probablemente por ser una población más mezclada, tampoco se encontraron en este estudio diferencias por Sistema de Salud, que podría ser un indicador grueso de nivel sociocultural. Las comparaciones entre los casos con padre afectado mostraron diferencia significativa para el sexo del propósito (más agregación en los casos femeninos), a expensas de los casos en manos. Esta diferencia únicamente se había reportado con anterioridad en la raza negra (Orioli y cols), por lo que se necesitarían estudios más profundos en zonas en donde hubo mayores asentamientos humanos de raza negra, para conocer si este hallazgo se pudiera deber a la influencia de la mezcla con esta raza. También podría pensarse que estos hallazgos son compatibles con la forma de comportarse en las poblaciones de las patologías multifactoriales, pero las fuertes evidencias genéticas de la PPA aislada desechan esta teoría.

En la siguiente tabla se pueden observar las comparaciones concordantes y discordantes con el trabajo de Castilla y cols. (ECLAMC)

(+) sí la presentó , (-) no la presentó

Comparaciones	RYVEMCE	ECLAMC
Mayor frecuencia en manos	+	+
Frecuencia en pies intermedia	+	+
Frecuencia en ambos menor	+	+
Mayor frecuencia en relación a edad paterna o materna	-	-
Mayor frecuencia de metrorragia en 1er trimestre en pies	+	+
Sobrevida de los casos >72hrs	+	+
Mayor frecuencia de familiares de 1er grado afectados en manos y ambos que en pies	+	+
Mayor frecuencia de casos izquierdos en manos y derechos en pies	+	+
Diferencias interraciales en las prevalencias	-	+
Diferencia por localización y sexo de los casos	+	-
Diferencia en la frecuencia de PPA por sexo	+	-

De acuerdo con las evidencias embriológicas, genéticas, los datos clínicos y epidemiológicos encontrados en este presente trabajo, así como los datos concordantes con el único trabajo anterior, podemos afirmar que la PPA en manos y pies se comporta como dos entidades diferentes.

Hospitales participantes (Apéndice 1)

No	Hospital	Sistema de Salud	Ciudad
101	Maximino Avila Camacho	SSA	México D.F.
102	Manuel Gea González	SSA	México D.F.
103	Inst. Nal. Perinatología	SSA	México D.F.
104	General	SSA	México D.F.
105	De la Mujer	SSA	México D.F.
106	Especialidades	IMSS	Puebla Pue.
107	General José Ma. Salvatierra	SSA	La Paz B.C.
108	Universitario	SSA	Torreón Coah.
109	General de Occidente	SSA	Guadalajara Jal.
110	ISSSTE Zacatecas	ISSSTE	Zacatecas Zac.
111	Civil	SSA	Zacatecas Zac.
112	Universitario	SSA	Puebla Pue.
113	Fernando Quiroz	ISSSTE	México D.F.
119	Civil	SSA	Oaxaca Oax.
120	ISSSTE Oaxaca	ISSSTE	Oaxaca Oax.
121	Clínica No. 18	IMSS	Torreón
124	General	SSA	Tlanepantla Edo. Mex.
125	O'Horan	SSA	Mérida Yuc.
129	Civil Ignacio Morones Prieto	SSA	San Luis Potosí S.L.P.
130	Civil	SSA	Cuernavaca Mor.
131	20 de Noviembre	ISSSTE	México D.F.
133	General de Zona No 16	IMSS	Torreón Coah.
136	Civil "Viejo"	SSA	Guadalajara Jal.
137	Civil "Nuevo"	SSA	Guadalajara Jal.
138	Civil	SSA	Tlaxcala Tlax.
139	General	SSA	Apizaco Tlax.
140	Gineco-Obstetricia	SSA	Chiautempan Tlax.
141	General	SSA	Calpulalpan Tlax.
142	Clínica No 8	IMSS	Tlaxcala Tlax.
144	C.N.C.N. PEMEX	PEMEX	México D.F.
145	Gineco-Obstetricia U.Veracruzana	SSA	Xalapa Ver.
146	Gómez Farías	ISSSTE	Guadalajara Jal.
147	Civil Occidente	SSA	Guadalajara Jal.
149	Civil	SSA	Jalapa Ver.
150	General Ixtapalapa	SSA	México D.F.
151	General	SSA	Victoria Tam.
152	PEMEX Minatitlán	PEMEX	Minatitlán Ver.
153	Dario Fernández	ISSSTE	México D.F.
154	General de Zona No 1	IMSS	Pachuca Hgo.
156	Gonzalo Castañeda	ISSSTE	México D.F.
157	General Pachuca	SSA	México D.F.

A 2-1 Comparación de casos con PPA aislada en manos y pies

Localización	Positivo	Negativo	Totales
Manos	332	190	522
Pies	143	379	522
Totales	475	569	1044

chi cuadrada= 136.524
p<0.00000001
RM=4.631 IC95% (3.532 - 6.074)

**A 2-2 Comparación de casos en mano
izquierda y derecha**

Lateralidad	Positivo	Negativo	Totales
Izquierda	124	208	332
Derecha	53	279	332
Totales	177	487	664

chi cuadrada= 37.745

p=<0.00000001

RM = 3.138 IC 95% (2.137 - 4.616)

A 2-3 Comparación de casos de ambas manos vs izquierda

Lateralidad	Positivo	Negativo	Totales
Ambas	155	177	332
Izquierda	124	208	332
Totales	279	385	664

chi cuadrada= 5.563
p=0.018
RM = 1.468 IC 95% (1.065-2.02)

A 2-4 Comparación de casos de ambas manos vs derecha

Lateralidad	Positivo	Negativo	Totales
Ambas	155	177	332
Derecha	53	279	332
Totales	208	456	664

chi cuadrada= 71.414
p< 0.00000001
RM = 4.608 IC 95% (3.154 - 6.756)

**A 2-5 Comparación de casos de
pie izquierdo y ambos**

Lateralidad	Positivo	Negativo	Totales
Izquierdo	60	83	143
Ambos	37	106	143
Totales	97	189	286

chi cuadrada= 7.551
p= 0.006
RM = 2.071 IC 95% (1.219 - 3.526)

**A 2-6 Comparación de casos de PPA
aislada en pie derecho por sexo**

Sexo	Positivo	Negativo	Totales
Masculino	32	47	79
Femenino	14	50	64
Totales	46	97	143

chi cuadrada= 4.803
p= 0.028
RM = 2.432 IC 95% (1.089 - 5.48)

**A 2-7 Comparación de casos con PPA
aislada en manos y pies bilateral**

Localización	Positivo	Negativo	Totales
Manos	155	177	332
Pies	37	106	143
Totales	192	283	475

chi cuadrada= 17.124
p= 0.0000350
RM = 2.509 IC 95% (1.595 - 3.957)

**A 2-8 Comparación de casos con PPA
aislada en mano derecha y pie derecho**

Localización	Positivo	Negativo	Totales
Pies	46	97	143
Manos	53	279	332
Totales	99	376	475

chi cuadrada= 14.940
p= 0.000111
RM = 2.496 IC 95% (1.540 - 4.047)

**A 2-9 Comparación de los casos con PPA
de manos y pies y con metrorragia materna**

Localización	Positivo	Negativo	Totales
Manos	11	304	315
Pies	12	128	140
Totales	23	432	455

chi cuadrada= 4.206
p= 0.040
RM = 2.59 IC 95% (1.04 - 6.49)

**A 2-10 Casos con padre con polidactilia
comparación por sexo**

Sexo	Positivo	Negativo	Totales
Masculino	12	265	277
Femenino	25	200	225
Totales	37	465	502

chi cuadrada= 7.393
p= 0.0065465
RM = 2.76 IC 95% (1.29 - 5.99)

A 2-11 Casos de PPA aislada en manos con padre con polidactilia por localización y sexo

Sexo	Positivo	Negativo	Totales
Masculino	8	174	182
Femenino	19	131	150
Totales	27	305	332

chi cuadrada = 6.463
p= 0.011
RM = 3.15 IC 95% (1.26 - 8.13)

Bibliografia

1. Akarsu, Y et al Genomic structure of HOXD 13 gene: a nine polyalanine duplication causes synpolydactyly in two unrelated families. *Hum Mol Genet* 5: 945-952, 1996
2. Bamshad, M et al Mutations in human TBX 3 alter limb apocrine and genital development in ulnar-mammary syndrome. *Nature genetics* 16:311-315, 1997
3. Basson, C.T et al Mutations in human cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nature Genet* 15:30-35, 1997
4. Biesecker, L.G Strike three for GLI 3. *Nature genetics* 17:259-260, 1997
5. Bingle, G.J. et al Polydactyly in the American Indian. *Am.J.Hum.Genet.* 27:91-99, 1975.
6. Bynum, S.V. Morphogenesis of retinoic acid-induced postaxial polydactyly in mice. *Teratology* 43:1-9, 1991.
7. Castilla, E.E. et al Polydactyly, a genetic study in South America. *Am. J. Hum. Genet.* 25:405, 1973.
8. Castilla, E.E. et al Epidemiological analysis of rare polydactylies. *Am.J.Med.Genet.* 65:295:303, 1996.
9. Castilla, E.E et al Hand and Foot postaxial polydactyly: two different traits. *American Journal of Medical Genetics* 73:48-54, 1997
10. Castilla, E. E et al Associated anomalies in individuals with polydactyly. *American Journal of Medical Genetics* 80: 459-465, 1998.

11. Charité, J.W et al Ectopic expression of Hoxb-8 causes duplication of the ZPA in the forelimb and homeotic transformation of axial structures. *Cell* 78:589-601, 1994.
12. Chiang, C.Y et al Cyclopia and axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature* 383:407-413, 1996.
13. Chuang, P.T and Mc Mahon, A.P. Vertebrate Hedgehog signalling modulated by induction of a Hedgehog-binding protein. *Nature* 390:617-621, 1999
14. Cohn, M.J et al Fibroblast growth factors induce additional limb development from the flank of chick embryos. *Cell* 80:739-746, 1995.
15. Cohn, M.J et al Hox9 genes and vertebrate limbs specification. *Nature* 387:97-101, 1997.
16. Crossley, P.H et al Roles for FGF-8 in the induction, initiation and maintenance of chick limb development. *Cell* 84:127-136, 1994.
17. Danforth, C.H. A comparison of the hands of a pair of polydactyly negro twins. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2:147, 1919.
18. Duprez, D.M et al Activation of Fgf-4 and HoxD gene expression by BMP-2 expressing cells in the developing chick limb. *Development* 122:1821-1828, 1996.
19. Fallon, J.F et al FGF-2 apical ectodermal ridge growth signal for chick limb. *Development* 122:1821-1824, 1996.
20. Feitosa, M.F et al Lack of evidence of major gene acting on postaxial polydactyly in South America 80:466-472, 1998

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

21. Frazier, T.M. A note on race-specific congenital malformation rates. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 80:189, 1960.
22. Gerhard, J et al Cells, embryos and evolution. *Science*, 1998
23. Hing, A.V. et al Linkage of preaxial polydactyly type 2 to 7q36. *Am.J.Med.Genet.* 58:128:135, 1995.
24. Hwang, S.J et al. Association between homeobox-containing gene MSX 1 and the occurrence of limb deficiency. *American Journal of Medical Genetics* 75:419-423, 1998.
25. James, W.H Hypothesis: one cause of polydactyly. *J.Theor. Biol* 192,1:1-2, 1998
26. Jiang, J et al Protein kinase A and Hedgehog signaling in Drosophila limb development. *Cell* 80:563-572, 1995.
27. Johnson, R.L Molecular models for vertebrate limb development. *Cell* 90:979-990, 1997.
28. Källén, B et al Major congenital malformations in Down syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 65:160-166, 1996.
29. Kang, S et al GLI 3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister Hall syndrome. *Nature Genetics* 15:266-268, 1997.
30. Khoury, M.J et al On the measurement and interpretation of birth defect associations in epidemiologic studies. *Am.J.Med.Genet.* 37:229-236, 1990.

31. Laufer, E et al Sonic hedgehog and Fgf-4 act through a signaling cascade and feedback loop to integrate growth and patterning of the developing limb bud. *Cell* 79:993-1003, 1994.
32. Lecuit, T. and Cohen, S.M. Proximal-distal axis formation in the *Drosophila* leg. *Nature* 388: 139-145, 1997
33. Li, Q.Y et al Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nature Genetics* 15:21-29, 1997.
34. Logan, M et al Differential regulation of T-box and homeobox transcript on factors suggest role in controlling chick limb-type identity. *Development* 125:2825-2835, 1998,
35. López-Camelo, J.S and Orioli, I.M. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genet.Epidemiol.* 13, 5:469-81, 1996.
36. Manouvrier-Hanu, S et al. Genetics of limb anomalies in humans. *Trends in genetics* 15, N 10: 409-417, 1999
37. Marbin, G.P The roles of FGFs in the early development of vertebrate limbs. *Genes and development* 12:1571-1586, 1998.
38. Masuya, H et al Multigenic control of the localization of the zone of polarizing activity in limb morphogenesis in the mouse. *Dev. Biol.* 182:42-51, 1997.
39. Matsumoto, H et al A 1.2-megabase BAC/PAC contig spanning the 14q13 breakpoint of t (2;14) in a mirror image polydactyly patient. *Genomics* 45:11-16, 1997

40. McGinnis, W. and Lawrence, P.A. Historical transformations. *Nature* 398:301-302, 1999
41. McKusick, V.A Mendelian inheritance in man, Johns Hopkins University Press (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/>)
42. Mellin, G.W. The frequency of birth defects. *Birth defects*. Philadelphia J.B. Lippincott, 1963
43. Milles, B.B. The inheritance of human skeletal anomalies. *J. Hered.* 19:28, 1928
44. Mo, R et al Specific and redundant functions of Gli 2 and Gli 3 zinc finger genes in skeletal patterning and development. *Development* 124:113-123, 1995.
45. Moore, K. L. *Embriologia Clínica*. Ed. Interamericana 2da edición. 1979
46. Motoyama, J et al Essential function of Gli2 and Gli3 in the formation of lung, trachea and oesophagus. *Nature Genetics* 20:54-57, 1998.
47. Muragaki, Y et al. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD 13. *Science* 272: 548-551, 1998
48. Mutchinick, O y col Programa Mexicano de "Registro y Vigilancia Epidemiologica de Malformaciones Congénitas Externas". *Salud Pública de México* 30:88-100, 1988.
49. Nelson, C.E et al analysis of Hox gene expression in the chick limb bud. *Development* 122:1449-1466, 1996

50. Niswander, L et al FGF-4 replaces the apical ectodermal ridge and directs outgrowth and patterning of the limb. *Cell* 75:579-587, 1993.
51. Niswander, L et al A positive feedback loop coordinates growth and patterning of the vertebrate limb. *Nature* 371:609-612, 1994.
52. Niswander, L. Legs to wings and back again. *Nature* 398 ,29:751-752, 1999
53. O'Quinn, J,R et al Syndromic Ectrodactyly with severe limb, ectrodermal, genital and palatal defects maps to chromosome 19. *American Journal of Human Genetics* 62:180-165, 1998.
54. O'Rahilly, R. And Müller F. *Human Embryology and Teratology*. Wiley-Liss, 1994.
55. Orioli, I.M Segregation distortion in the offspring of Afro-american fathers with postaxial polydactyly. *American Journal of Human Genetics* 56:1207-1211, 1995.
56. Orioli, I.M and Castilla, E.E. Thumb/Hallux duplication and preaxial polydactyly type I. *American Journal of Medical Genetics* 82: 219-224, 1999.
57. Parr, B.A et al Dorsaling signal Wnt-7a required for normal polarity of A/D and D/V axes on mouse limb. *Nature* 374:350-353, 1995.
58. Pérez-Molina, J y col Polidactilia en 26,670 nacimientos consecutivos, características clínicas, prevalencia y factores de riesgo. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 50, 11: 803-808, 1993

59. Qazi, O and Kassner, E.G. Triphalangeal thumb. *Journal of Medical Genetics* 25:505-520, 1998
60. Radhakrishna et al An autosomal dominant triphalangeal thumb-polysyndactyly syndrome with variable expression in a large Indian family maps to 7q36. *Am. J. Med. Genet.* 66:209-215, 1996.
61. Radhakrishna et al Mutations in GLI 3 in postaxial polydactyly type A. *Nature genetics* 17:269-271, 1997
62. Rao, V.V et al The gene for bone morphogenetic protein 2A (BMP2A) is localized to human chromosome 20p12 by radioactive and non-radioactive in situ hybridization. *Hum. Genet* 90:299-302, 1998
63. Riddle, R.D and Tabin, C.J. How limbs develop?. *Scientific American* 54-59, 1999
64. Rittler, M et al VATERL: an epidemiologic analysis of risk factors. *Am. J. Med. Genet* 73:162-169, 1997.
65. Rodríguez-Esteban, C y col. The T-box genes Tbx4 and Tbx5 regulate limb outgrowth and identity. *Nature* 398, 29: 814-818, 1999
66. Rossi, E et al Order of six loci at 2q24-q31 and orientation of the HOXD locus. *Genomics* 24:34-40, 1994.
67. Ruiz, I.A. Gli proteins and Hedgehog signaling. *Trends in genetics* 15, 10:418-425, 1999
68. Sanders, D.D. et al Review of drug-induced limb defects in mammals. *Teratology* 44:335-354, 1991.

69. Schurmeier, H.L. Congenital deformities in drafted men. *Am. J. Phys. Anthropol.* 5:51, 1922.
70. Schwabe, J.W.R. et al Limbs are moving: Where are they going?. *Trends in Genetics*, 14,6:229-234, 1998
71. Shubin, N et al Fossils, genes and the evolution of animal limbs. *Nature*, 388:639-648, 1997
72. Sinha, A. K. and Verma, R.S. Polydactyly in four generations of an algerian family with variable metacarpo-phalangeal relationship in an individual. *Annales de Genetique*, 33, 3:23-26
73. Smith, J. T-box genes what they do and how they do it. *Trends in Genetics* 15:154-158, 1999
74. Srivastava, D. Left, right...which way to turn?. *Nature genetics* 17:252-254, 1997.
75. Summerbell, D et al Positional information in chick limb morphogenesis. *Nature* 224:492-496, 1973
76. Sverdrup, A. Postaxial polydactylism in six generations of a Norwegian family. *Journal of Genetics* 12:217-240, 1922.
77. Szeto, D.P et al Role of the Bicoid-related homeodomain factor Pitx 1 in specifying hindlimb morphogenesis and Pituitary development. *Genes Dev* 13:484-494, 1999
78. Tabin, C. Retinoids, homeoboxes and growth factors: toward molecular models for limb development. *Cell* 66:199-217, 1991.

79. Takeuchi, J.K y col. Tbx5 and Tbx4 genes determine the wing/leg identity of limb buds. *Nature* 398, 29: 810-813, 1999
80. Temtamy, S and McKusick, V. Birth defects original article series: The Genetics of hand malformations. Vol XIV, AR Liss, 1978.
81. Upton, J. Congenital anomalies of the hand and forearm. *Plastic and reconstructive surgery*. Philadelphia: W B Saunders Co. 5344-5388, 1990.
82. Vogel, A. y Tickle, C. FGF-4 maintains polarizing activity of posterior limb-bud cells in vivo and in vitro. *Development* 119:199, 1993.
83. Vogel, A. et al Dorsal cell fate specified by chick Lmx1 during vertebrate limb development. *Nature* 378:716-720, 1995.
84. Vogel, A. et al Involvement of FGF-8 in initiation outgrowth and patterning of the vertebrate limb. *Development* 122:1737-1750, 1996.
85. Walker, J.T. A pedigree of extra-digit-V polydactyly in a Batusi family. *Ann. Hum. Genet* 25:65-68, 1961.
86. Watson, B.T. and Hennrikus, W.L. Postaxial type-B polydactyly. Prevalence and treatment *J. Bone Joint Surg Am* 79:65-68, 1997
87. Winter, R.M et al. Syndactylies and polydactylies: embriological overview and suggested classification. *European Journal of Human Genetics* 1:96-104, 1993.
88. Woolf, C.M and Myriantopoulos C. Polydactyly in american negroes and whites. *American Journal of Human Genetics*. 25:397-404, 1973.

89. Yang, Y and Niswander, L Interaction between the signalling molecules WNT7a and SHH during vertebrate limb development: dorsal signals regulate anteroposterior patterning. *Cell* 80:939-947, 1995.
90. Zguricas, J et al Genetics of limb development and congenital hand malformations. *Plastic and reconstructive surgery* 11:26-1135, 1998