

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

PREVALENCIA AJUSTADA DE DEFECTOS REDUCTIVOS DE MIEMBROS Y
PRESENTACIONES CLÍNICAS EN EL REGISTRO DE VILLA CLARA

Por:

Dra. C. Manuela Herrera Martínez¹, Dra. María Nelia Martínez Lima² y Dra. Ana Esther Algora Hernández³

1. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. ISCM-VC. e-mail: manuelahm@iscm.vcl.sld.cu
2. Especialista de II Grado en Embriología Médica. Asistente. ISCM-VC. e-mail: mariaml@iscm.vcl.sld.cu
3. Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesora Auxiliar. ISCM-VC. e-mail: algora@capiro.vcl.sld.cu

Resumen

Se realizó un estudio en 164 966 nacimientos ocurridos en Villa Clara entre 1988 y 2002, que estuvieron sujetos a un registro de malformaciones, con el objetivo de establecer la prevalencia ajustada de los defectos reductivos de miembros, y realizar la caracterización de las presentaciones clínicas de dichas malformaciones en nuestro medio. Se registraron 99 productos de la concepción afectados. Se determinó la frecuencia básica de los mismos, y se realizó su clasificación clínica; estuvieron presentes todas las variantes descritas, y las más frecuentes fueron los defectos por bridas amnióticas, los transversos terminales y los longitudinales preaxiales. La prevalencia ajustada al nacimiento de estos defectos se comportó en los rangos establecidos, por lo que no existen alarmas epidemiológicas teratogénicas, sobre la base de la frecuencia de este defecto. Se discuten los nuevos elementos sobre las alteraciones del control genético del desarrollo de las extremidades que conducen a las malformaciones.

Descriptores DeCS:

DEFORMIDADES CONGENITAS DE LAS
EXTREMIDADES/epidemiología
ECTROMELIA/epidemiología

Subject headings:

LIMB DEFORMITIES, CONGENITAL/
epidemiology
ECTROMELIA/epidemiology

Introducción

Muchas de las malformaciones de los miembros son el resultado de mutaciones genéticas, efectos farmacológicos, perturbación de las interacciones hísticas o moleculares específicas para el desarrollo de la extremidad o efectos puramente mecánicos.

Entre ellas, los defectos reductivos de miembros (DRM) cumplen los requisitos de ser malformaciones externas, visibles, con certeza diagnóstica y de causa multifactorial; se encuentran entre las 15 malformaciones congénitas recomendadas para la vigilancia epidemiológica, ya que las alteraciones de su frecuencia de base permitirían sospechar la introducción accidental o deliberada de un teratógeno.

En el primer registro genético epidemiológico, desarrollado en Suecia en 1956 por Kalleng y Winberg, se demostró retrospectivamente que la talidomida era el agente causal de los defectos reductivos de miembros¹.

Estos defectos tienen, además, una carga social y psicológica importante, aun en niños que logran una buena funcionalidad protésica, y la afectación parece ser mayor en hembras².

Al realizar este trabajo, pretendemos establecer la prevalencia ajustada de los defectos reductivos de miembros en Villa Clara, para usarla como dispositivo de vigilancia epidemiológica, y conocer la caracterización de las presentaciones clínicas de los defectos reductivos de miembros en nuestro medio.

Métodos

A través del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC), se registraron, de forma permanente, los productos con malformaciones congénitas en todos los nacidos vivos, muertos con más de 500 gramos, y fetos productos de interrupciones de la gestación por diagnóstico prenatal positivo, realizadas en el Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" de Villa Clara, entre 1988 y 2002; de ellos, 99 productos de la concepción presentaron defectos reductivos de miembros, independientemente de que fuera una malformación aislada o asociada. De ellos, 83 fueron un producto nacido vivo, siete nacieron muertos, y nueve fetos fueron producto de interrupciones de la gestación de causa genética. En ese mismo período, se controlaron 164 966 nacimientos (vivos y fallecidos).

Para la vigilancia epidemiológica, se estimaron los siguientes parámetros:

- Prevalencia ajustada al término³: proporción en la cual aparecen productos nacidos vivos o muertos (más interrupciones de causa genética) con DRM respecto al total de nacidos en ese mismo período y lugar (por 10 000).
- Comparación de la prevalencia de DRM obtenida por nosotros en nacidos vivos durante 15 años en Villa Clara, respecto a la obtenida en otros estudios, para lo cual se empleó la prueba de proporciones contra un parámetro poblacional.

Para la clasificación de los defectos reductivos de miembros, se utilizó la propuesta por Tentamy y Mc Kusick⁴, a la que se le han realizado algunas modificaciones posteriores, la cual es una clasificación con base anatómica y morfológica.

Resultados

Los defectos reductivos de miembros que se incluyeron en esta muestra representan una prevalencia ajustada de 6 por 10 000 nacimientos; la presentación del defecto aislado fue mayoritaria (64,6 %), mientras que en un 35,35 % se presentaron asociados a otras malformaciones (tabla 1).

Tabla 1 Frecuencia al nacimiento de los defectos reductivos de miembros en Villa Clara (1988-2002).

Presentación	Tasa por 10 000	Estado al nacimiento						Total de DRM	
		Nacidos vivos		Nacidos muertos		Interrupción genética			
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
DRM aislado	3,87	61	73,5	2	28,6	1	11,1	64	64,6
DRM asociado	2,12	22	26,5	5	71,4	8	88,8	35	35,3
TOTAL	6,00	83	84,0	7	7,0	9	9,0	99	100,0

Fuente: Fichas de registro de malformaciones.

N = 164 966

Al comparar estos resultados con los ofrecidos por otros países que llevaron programas similares en igual período de tiempo, en el caso de Sur América que tuvo 5,76 por 10 000, no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,49650$), ni tampoco con las informadas en estudios provenientes de Estados Unidos (5,57 por 10 000)⁵ ($p = 0,49680$). Lo anterior nos hace pensar que nuestras frecuencias se encuentran dentro del rango ofrecido por otros trabajos y que no existe alarma epidemiológica con estos defectos.

En estudios sobre los defectos reductivos, ha existido coincidencia en que existe una cifra mayoritaria entre los nacidos vivos. En un trabajo efectuado en Cuba con datos provenientes del RECUMAC, se encontró que los defectos reductivos fueron 5,3 por 10 000 nacidos vivos⁶; no hubo diferencias en la prevalencia en nacidos vivos con la obtenida en este trabajo ($p = 0,4988$).

En estudio previo de la provincia⁷, se halló que los defectos reductivos de miembros tuvieron una incidencia de 6,35 por 10 000, de 5,25 por 10 000 en nacidos vivos y 0,65 por 10 000 en nacidos muertos. Nuestra incidencia de DRM en nacidos vivos (5,09 x 10 000), al ser comparada con las mismas, resultó muy similar ($p = 0,4986$), lo que indica una tendencia estable.

En este trabajo, también la mayoría de los productos con defectos reductivos de miembros nacieron vivos (84 %), y se presentaron otras malformaciones asociadas en el 26,5 % de ellos. El 7% de todos los casos nacieron muertos y en un 9 % se produjo una interrupción genética por un diagnóstico prenatal positivo. En estas dos últimas condiciones, la mayoría de los casos, al nacer, presentaron otras malformaciones asociadas, que se observaron en el 71,4 % de los que nacieron muertos y en el 88,8 % de las interrupciones. En general, 16 productos no nacieron vivos, 13 presentaron el defecto asociado a otras malformaciones, y en tres el defecto se presentó aislado.

En la presentación clínica de los defectos (tabla 2), las bridas amnióticas constituyeron el grupo mayoritario (22,2 %), seguido por la variante transverso-terminal (21,2 %). El eje preaxial fue el más afectado, y se presentó en el 15,1 %. Solo un 3 % de los casos presentaron combinaciones de defectos en los diferentes miembros y se consideraron defectos múltiples.

Tabla 2 Clasificación clínica de los defectos reductivos de miembros en Villa Clara (1988-2002).

Clasificación clínica	Malformaciones		Tasa por 10 000
	No.	%	
Transverso terminal	21	21,2	1,27
Longitudinal preaxial	15	15,1	0,90
Longitudinal postaxial	12	12,1	0,72
Intercalar	13	13,1	0,78
Central	13	13,1	0,78
Bridas amnióticas	22	22,2	1,33
Defectos múltiples	3	3,00	0,18
TOTAL	99	100,00	6,00

Fuente: Fichas de registro de malformaciones

N = 164 966

Discusión

El establecimiento de la prevalencia ajustada de DRM de 6 por 10 000, en una muestra numerosa de recién nacidos, es de interés para la vigilancia de teratógenos, que podrán sospecharse si se produjera un aumento significativo en el futuro. En Cuba, los primeros estudios para establecer una tasa de defectos reductivos se hicieron a partir de la implantación del registro cubano de malformaciones, y se obtuvo una frecuencia de $4,16 \times 10\ 000$, y en otro trabajo, 5,3 por 10 000⁸. Posterior a 10 años de vigilancia epidemiológica, la prevalencia fue de 2,72 por 10 000⁹, más baja que en los primeros trabajos, lo que hace pensar en la existencia de subregistros.

En el inicio de los años 90, el 4 % procedía de la interrupción de la gestación por causa genética; en el 2004 se presenta una serie francesa, donde se detectó que el 45 %⁸ fue diagnosticado prenatalmente. El Grupo de Medicina Fetal, al evaluar la conducta prenatal, concluye que, dada la diferencia en la severidad, deben constituirse equipos multidisciplinarios para su mejor evaluación⁹. La clasificación clínica resulta compleja por la falta de uniformidad y el uso de términos, como: amelia, focomelia, aquiria, apodia, adactilia, hemimelia, y no todos incluyen los defectos por bridas en sus informes⁵.

En nuestra casuística, los defectos amniogénicos por bridas amnióticas aparecieron con mayor frecuencia, lo que coincide con el estudio nacional⁶ y con el estudio previo de la provincia, donde estaban en el segundo lugar⁷.

Los defectos transversos terminales fueron los segundos en frecuencia, pero los primeros en el estudio previo de la provincia⁷, reflejan un trastorno en la producción de las moléculas normales de activación o de señal necesaria para que se inicie el desarrollo de las extremidades o de los receptores celulares de estas moléculas¹¹. En nuestra provincia, el único caso informado de amelia total fue en 1984; se han informado otros cuatro pacientes de Cumanayagua, Cienfuegos, Bayamo y Granma¹². La tetrafocomelia, y la focomelia con repulsión de la heterocromatina con grado menor de DRM, se deben al mismo gen; se han identificado siete nuevas mutaciones en los exones 3-8 de ESCO2, un gen considerado el homólogo del ortólogo 2, del gen de la acetiltransferasa, necesario para la expresión en fase S de la cohesión de las cromátidas hermanas^{13,14}.

Estos defectos transversos terminales pueden ser esporádicos y sugieren la acción de un teratógeno, como los anticonceptivos¹⁵.

Se ha demostrado que la afectación de la cresta ectodérmica apical lleva consigo una detención en el desarrollo de la extremidad. La afectación más tardía de la cresta implica mayor número de elementos esqueléticos formados en su porción proximal. Debajo de la cresta, existe una zona de mesodermo distal de mitosis activa: zona de actividad de polarización (ZAP). Las células de mesodermo que van abandonando esta zona quedan en las porciones más proximales alejadas de la influencia de la cresta, a medida que progresa el crecimiento, que comienzan a diferenciarse. Al mismo tiempo que se establece la ZAP, se produce una secuencia ordenada de expresión de los

genes Hoxd-9 a Hoxd-13, y algunos genes Hoxa pueden expresarse en la determinación del eje anteroposterior, pero su expresión es más activa durante la diferenciación proximodistal de la yema¹⁶.

Los DRM transversos terminales son generalmente unilaterales y aislados, pero se informó un caso asociado con cariotipo de un mosaico de trisomía 22¹⁷.

De 130 fetos con alfa talasemia homocigótica, 11 tuvieron DRM transverso. Se plantea que ello se deba al insulto hipóxico temprano severo, lo que resulta un hallazgo de gran interés para encontrar la patogenia de otros DRM¹⁸.

Los casos incluidos en esta casuística con clasificación longitudinal preaxial constituyeron los terceros en frecuencia. En el estudio nacional⁶, fue su segundo grupo. Algunos de estos defectos son de origen teratogénico¹⁵.

Los defectos intercalar y central se presentaron con igual frecuencia en nuestra muestra; en el Registro de New York, los centrales son el 26 % y los intercalares el 9 %⁵.

Los defectos intercalares, en cualquier localización, se producen cuando las estructuras distales están bien formadas, y el daño secundario de los vasos sanguíneos en la parte proximal de la yema de la mano o del pie provocaría regresión de las estructuras proximales¹¹. Las mutaciones del Hoxa 13 y Hoxd 13 causan patrones característicos de polisindactilia, así como defectos de reducción de los dedos, resultantes del acortamiento o ausencia de las falanges^{11,18}.

Los defectos centrales bilaterales siguen un patrón autosómico dominante; las formas unilaterales parecen esporádicas⁴. En el eje dorsoventral es el ectodermo quien regula esta diferenciación, que ocurre tempranamente, y se expresan genes, como Wnt-7a, el Lmx-1 y radical fringe para diferenciar la porción dorsal y En-1 para la región ventral. Hay coparticipación de genes, como FGF-2, FGF-4, FGF-8, BMP-2 y BMP-4 y Msx-2¹¹.

El hecho de encontrar los defectos longitudinales postaxiales como los más raros en esta serie, coincide con otros hallazgos⁶. El orden cronológico de formación de los dedos es del quinto al primero, por lo que el eje postaxial de los segmentos distales tiene mayor período de tiempo para sufrir las agresiones teratogénicas, que actuarían sobre el eje anteroposterior, que va desde el primer dedo hasta el quinto. La ZAP es su centro regulador. A partir de esta zona, se producen morfógenos difusibles que dan lugar a gradientes de concentración que actúan como señales en las diferentes regiones del citoplasma. El FGF-8 y el Wnt-7 estimulan la expresión del sonic hedgehog (Shh) en la ZAP, y comienza la diferenciación de las estructuras postaxiales¹⁹.

En el grupo de defectos múltiples se clasificaron tres casos, los que evidencian la complejidad morfológica y etiológica de estas malformaciones; recientemente se ha demostrado que los genes Pbx1/Pbx2 son importantes, tanto en la formación de las extremidades distales como de las proximales, y que es mediado, al menos en parte, a través de un control jerárquico dado una distribución espacial de genes Hox y de la expresión de Shh²⁰.

Los resultados de la prevalencia ajustada de DRM encontrada, así como sus patrones de presentación clínica, evidenciaron que hay un comportamiento estable en el tiempo, lo que implica que no hay criterios de alarma epidemiológica, a la vez que se muestra cómo la complejidad de los procesos embrionarios involucrados está jerárquicamente controlada a través de genes que están siendo demostrados con los actuales avances de la genética del desarrollo, cuyas mutaciones causan los defectos al nacer que han sido considerados.

Summary

A study on 164966 births that were submitted to a registration of malformations in Villa Clara province between 1988 and 2002 was carried out. Its aim was to establish the adjusted prevalence of reduction defects in the limbs and to carry out the characterization of the clinical presentations of such malformations in our environment. Ninety nine affected conception products were registered. Their basic frequency was determined and their clinical classification was carried out. All the described variants were present and the most frequent ones were the amniotic bridle defects, the terminal transverse defects and the preaxial longitudinal defects. The birth adjusted prevalence of these defects stayed within the established range. Thus, taking into account the frequency of the defects, there was not a teratogenic epidemiologic alarm. The new elements on the genetic control alterations that lead to malformations in the development of limbs are discussed.

Referencias bibliográficas

1. Kalleng B, Winberg J. Swedish Register of Congenital Malformations. *Pediatrics*. 1968;41(4):765-76.
2. Hermansson L, Eliasson AC, Engström I. Psychosocial adjustment in Swedish children with upper-limb reduction deficiency and a myoelectric prosthetic hand. *Act Paediatr*. 2005 Apr;94(4):479-88.
3. Cornel Martina C. Common language for measures of occurrence of congenital anomalies and genetic diseases: Incident or Birth Prevalence. *Community Genetics*. 1999;2:162-4.
4. Temtamy Samia A: Genetic Studies of Limb Reduction Defects. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2006;7(2):155-92.
5. Kyoichi O, Takeshiya K. Consideration on the methodology of a simple and effective birth defect monitoring system. *Congenital Anomalies*. 2000;40(4):269-74.
6. Guerra Iglesia D, Ferrero Ortega ME. 10 años de vigilancia epidemiológica en Cuba. RECUMAC. Frecuencia y distribución temporal de 14 defectos congénitos. La Habana: ISCM; 1995.
7. Herrera Castillo JC: Estudio de los factores de riesgo de los defectos reductivos de miembro presentados durante 8 años en Villa Clara. [Tesis]. Santa Clara: Ciencias Médicas; 1998.
8. Defectos congénitos en recién nacidos vivos. Recumac [serie en Internet]. 2002.[citado 3 Abr 2007]:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.2.ssp.sld.cu/sigemec/topyar.php.2002>
9. Holder-Espinasse M, Devisme L, Thomas D, Boute O, Vaast P, Fron D, Herbaux B, et al: Pre- and postnatal diagnosis of limb anomalies: a series of 107 cases. *Am J Med Genet*. 2004 Feb 1;124(4):417-22.
10. Pons JC, Valat AS, Oury JF, Descamps P, Gaucherand P, Pontonnier N, et al. Management of 103 limb reduction defects: a French-speaking fetal medicine club enquiry. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2005 Apr;34(2):137-47.
11. Carison BM. Embriología Humana y Biología del desarrollo. 2^{da} ed. Madrid: Harcout SA; 2000.
12. Vázquez Zerquera I. Contra todas las Barreras. *Vanguardia*. 17 Ene 2004.
13. Schüle B, Oviedo A, Johnston K, Pai S, Francke U. Inactivating Mutations in ESCO2 Cause SC Phocomelia and Roberts Syndrome: No Phenotype - Genotype Correlation. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1117-28.
14. McDaniel LD, Tomkins DJ, Stanbridge EJ, Somerville MJ, Friedberg EC, Schultz RA. Mapping of a single locus capable of complementing the defective heterochromatin phenotype of Roberts's syndrome cells. *Am J Hum Genet*. 2005;77:132-9.
15. Friedman JM, Hanson JW. Teratology. In: Emery AEH, Rimoin DL. Principles and Practice of Medical Genetics vol.1. 4th ed. China: Elsevier Science Limited; 2002. p. 1011-34.
16. Sadler TW. Embriología Médica de Langman 8^{va} ed. Argentina: Panamericana; 2001.
17. Ruitter EM, Toorman J, Hochstenbach R, de Vries BB. Mosaic trisomy 22 in a boy with a terminal transverse limb reduction defect. *Clin Dysmorphol*. 2004 Apr;13(2):99-102.
18. Chen CP, Chang TY, Su YN, Hsu CY, Wang W. Prenatal two- and three-dimensional ultrasound diagnosis of limb reduction defects associated with homozygous alpha-thalassemia. *Fetal Diagn Ther*. 2006;21(4):374-9.
19. International Federation of Teratology Society Sixth Scientific Meeting & Japanese Teratology Society for tenth Annual Meeting, July 12-14. 2000. An experimental study on the abnormal induction of digital rays: The expression of Hox A13 and Hox D13 in rat embryos exposed to busulfan. *Congenital Anomalies*. 2000;40(3):183-232.
20. Capellini TD, Di Giacomo G, Salsi V, Brendolan A, Ferretti E, Srivastava D, et al. Pbx1/Pbx2 requirement for distal limb patterning is mediated by the hierarchical control of Hox gene spatial distribution and Shh expression. *Development*. 2006 Jun;133(11):2263-73.