

FORMACIÓN CONTINUADA-ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas

M.L. Martínez-Frías^{a,b,c}

^aDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^bCentro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC ECEMC) Servicios de Información Telefónica (SITTE y SITE), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^cGrupo del CIAC en el CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

Recibido el 7 de diciembre de 2009; aceptado el 7 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Defectos congénitos;
Malformaciones;
Deformaciones;
Disrupciones;
Tipos de presentación
clínica

KEYWORDS

Congenital defects;
Malformations;
Deformations;
Disruptions;

Resumen

El término general que se utiliza para denominar cualquier tipo de alteración del desarrollo embrionario y fetal humano, independientemente del momento del desarrollo en el que se produzca, es el de *defectos (o anomalías) congénitos(as)*. Sin embargo, no todas las alteraciones del desarrollo embrionario y fetal se forman en el mismo momento, por ello, y dependiendo del periodo del desarrollo en el que se produzcan, van a recibir diferentes nombres. Así, lo que se entiende por *malformaciones congénitas* son las alteraciones *físicas*, que ocurren durante las primeras 10 semanas contando desde el primer día de la última regla (periodo embrionario). No obstante, hay algunas alteraciones físicas que se producen durante cualquier momento de las 30 semanas siguientes de embarazo (de la 11 a la 40) —que corresponde al periodo fetal— que no son verdaderas malformaciones. Para poder distinguir las que son malformaciones de las que no lo son, se ha establecido una terminología diferente. Así, para las que se forman después de la 10.^a semana, que no son malformaciones, su denominación se basa generalmente en los mecanismos patogénicos.

En este artículo se exponen y definen todos estos aspectos, así como las formas de presentación de los defectos congénitos en el niño recién nacido y los grandes grupos de causas.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

General characteristics of congenital defects, terminology and causes

Abstract

The general term used to call any type of embryonic and human fetal development, independently of the time of development in which it is produced, is that of *congenital defects (or abnormalities)*. However, not all the embryonic and fetal development

Correo electrónico: mlmartinez.frias@isciii.es

Clinical presentation types

alterations are formed at the same time. Thus, depending on the development period in which they are produced, they receive different names. Therefore, what is understood as “congenital malformations” are physical alterations, that occur during the first 10 weeks beginning on the first day of the last menstruation (embryonic period). However, there are some physical alterations that may occur at any time during the next 30 weeks of the pregnancy (from 11 to 40) –that correspond to the fetal period – that are not truly malformations. In order to distinguish those that are malformation from those that are not, different terminology has been established. Thus, for those that occur after the 10th week, which are not malformations, their name is generally based on the pathogenic mechanisms.

In this article, these aspects, as well as the presentation forms of the congenital defects in the newborn child and the large group of causes are explained and defined.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

¿Qué son los defectos congénitos?

Los defectos congénitos (DC) constituyen un amplio grupo de patologías que son consecuencia de alteraciones del desarrollo embrionario y/o fetal. Dependiendo del tipo de alteración, del momento del desarrollo en el que se produzcan, y de los órganos o estructuras corporales que se afecten, podrán ser identificados en el momento del nacimiento, durante las primeras semanas, meses, o años de vida. Globalmente, la frecuencia de los defectos que se detectan al nacer es, en todos los países desarrollados o en vías de desarrollo, de un 2–3%. Sin embargo, puede llegar a ser hasta un 6–7% si se amplía el periodo de detección a varios años de vida posnatal, por lo que el porcentaje variará dependiendo del tope de años de seguimiento que se considere en el cálculo.

¿Cuál es la terminología y definición de los DC?

El término *DC* (que podríamos considerar sinónimo de *anomalías*, o *alteraciones congénitas*), incluye cualquier tipo de error del desarrollo, sea físico, psíquico, funcional, sensorial o motor. Incluso cabe incluir también las alteraciones moleculares y los errores congénitos del metabolismo, porque también son resultado de una alteración de la estructura o función de un gen o de una proteína. Sin embargo, cuando se producen defectos físicos que afectan a la arquitectura corporal, se denominan *malformaciones congénitas*. La palabra *malformación* hace referencia a las alteraciones de la *morfogénesis*, ya que ésta consiste en el desarrollo (génesis) de la forma (morfo) característica de los seres vivos. Por tanto, estas alteraciones pueden tener muy diversos tipos de manifestación, como ausencia de órganos o partes de los mismos, aumento o disminución grave de su tamaño, distintos cambios de su forma normal, y alteración de su localización en el organismo.

Sin embargo, con el desarrollo de la llamada *dismorfología* (que básicamente consiste en establecer los tipos de anomalías sobre la base de sus potenciales mecanismos patogénicos), se ha podido demostrar que todos los defectos físicos presentes al nacimiento, *no* son verdaderas alteraciones de la morfogénesis (o verdaderas malformaciones). Conocer esta diferencia es de enorme importancia ya que las malformaciones y el resto de DC físicos, no se producen en el mismo momento del desarrollo.

¿Cuáles son los distintos tipos de DC físicos?

Dependiendo de los mecanismos por los que se altera el desarrollo físico, se han establecido los siguientes cuatro tipos^{1–4}:

- A) *Malformaciones*. Esta denominación, en su sentido correcto, hace referencia a las alteraciones que se producen durante el desarrollo intrínseco de cada estructura corporal del embrión como, por ejemplo, una polidactilia (fig. 1a). Por consiguiente, ocurren durante el periodo embrionario, o periodo de morfogénesis, que abarca desde la fecundación hasta el final de la 8.ª semana de gestación (que corresponde a 10 semanas desde el primer día de la última regla; esto es, de amenorrea).
- B) *Deformaciones*. Como su propio nombre indica, consisten en estructuras corporales que tienen un desarrollo morfológico correcto, pero aparecen deformadas (fig. 1b). Por tanto, aunque representan alteraciones físicas, su formación durante el periodo embrionario fue normal pero, posteriormente se deformaron. Las deformaciones se producen fundamentalmente durante el periodo fetal, que corresponde al comprendido entre el principio de la 9.ª semana y hasta prácticamente el final de la gestación. Como es lógico, cuanto más pronto actúe la causa que da lugar a la deformación, el resultado será más grave. Por ejemplo, los pies pueden estar comprimidos porque el feto está en posición podálica, y si esa posición se establece pronto y se mantiene impide sus movimientos, por lo que al nacimiento, los pies pueden ser equino-varos irreductibles e, incluso, difícil de diferenciar de los que se producen como consecuencia de alteraciones intrínsecas del desarrollo de sus estructuras óseas. Sin embargo, si la deformación ocurre más al final del embarazo, puede ser morfológicamente igual pero reductible activamente.
- C) «*Disrupciones*». Esta palabra es la traducción literal del inglés *dysruption*, que hace referencia a alteraciones de órganos o partes del cuerpo que también se formaron bien, pero que posteriormente se destruyeron (fig. 1c). Al igual que las deformaciones también ocurren preferentemente durante el periodo fetal, siendo más graves cuanto más precozmente se produzcan. Por ejemplo, cuando un recién nacido presenta ausencia de una mano,



Figura 1 Tipos de defectos congénitos. a) malformación, b) deformación, c) disrupción por un problema vascular, d) disrupción por bridas amnióticas, e) displasia tanatofórica.

brazo, dedos, o cualquier otra parte de las extremidades, estos defectos pueden ser resultado de una alteración en el aporte de flujo sanguíneo (fig. 1c), o a una destrucción por bridas amnióticas (fig. 1d). Si esa alteración ocurrió en los últimos tramos del embarazo, es posible que al nacimiento aún se puedan observar zonas de necrosis (fig. 1c,d), pero si ocurrió durante el segundo trimestre, al nacimiento puede ser muy difícil distinguir clínicamente si es una malformación de la estructura afectada, o una destrucción posterior de un miembro bien formado. Por lo que se ha expuesto, resulta fácil entender que algunas deformaciones y disrupciones pueden ser difíciles de diferenciar clínicamente de verdaderas malformaciones. Solo cuando se tiene experiencia y se disponen de otros datos adicionales, algunas pueden ser identificadas. Sin embargo, es de suma importancia poder determinar qué tipo de DC tiene un niño. En primer lugar, porque conocer el tipo de alteración, permite identificar el momento del embarazo en el que se pudo originar, lo que es necesario para determinar las posibles causas. En segundo lugar, porque si se trata de una disrupción, lo más probable es que sea un hecho esporádico; a menos que se produzca como efecto secundario de una malformación vascular, en cuyo caso, podría haber riesgo de repetición, pero para el problema vascular. Por el contrario, si el defecto, digamos la ausencia de manos, no fuera debido a un proceso disruptivo sino a una malformación, podría existir riesgo

de repetición familiar, tanto en otros hijos de la pareja como en los hijos de sus hijos. Lo mismo ocurre con las deformaciones, aunque en estas es necesario determinar si son debidas a factores externos (por ejemplo un útero materno bicorne, o por pérdidas de líquido amniótico), o si son secundarias a una inmovilidad fetal, ya que la causa de esa inmovilidad podría ser genética y hereditaria (por ejemplo, por un defecto grave del sistema nervioso central, una miopatía congénita, o falta de líquido amniótico por un problema renal hereditario.

D) **Displasias**. Son alteraciones de la formación de los tejidos (histogénesis) que, en muchos casos, suelen manifestarse con el crecimiento posnatal. Solo ciertos tipos de displasias esqueléticas con afectación ósea grave como, por ejemplo, el enanismo tanatofórico y otros tipos de acondroplasias (fig. 1e) pueden ser identificados al nacimiento.

Tipos de presentación clínica de los DC

Las alteraciones del desarrollo embrionario y fetal muestran distintos tipos de presentación clínica⁵, que podemos separar en dos grandes grupos:

A) Niños que presentan una única alteración del desarrollo. En estos casos, el defecto que presenta el niño se considera *aislado*, para indicar que no tiene más defectos.

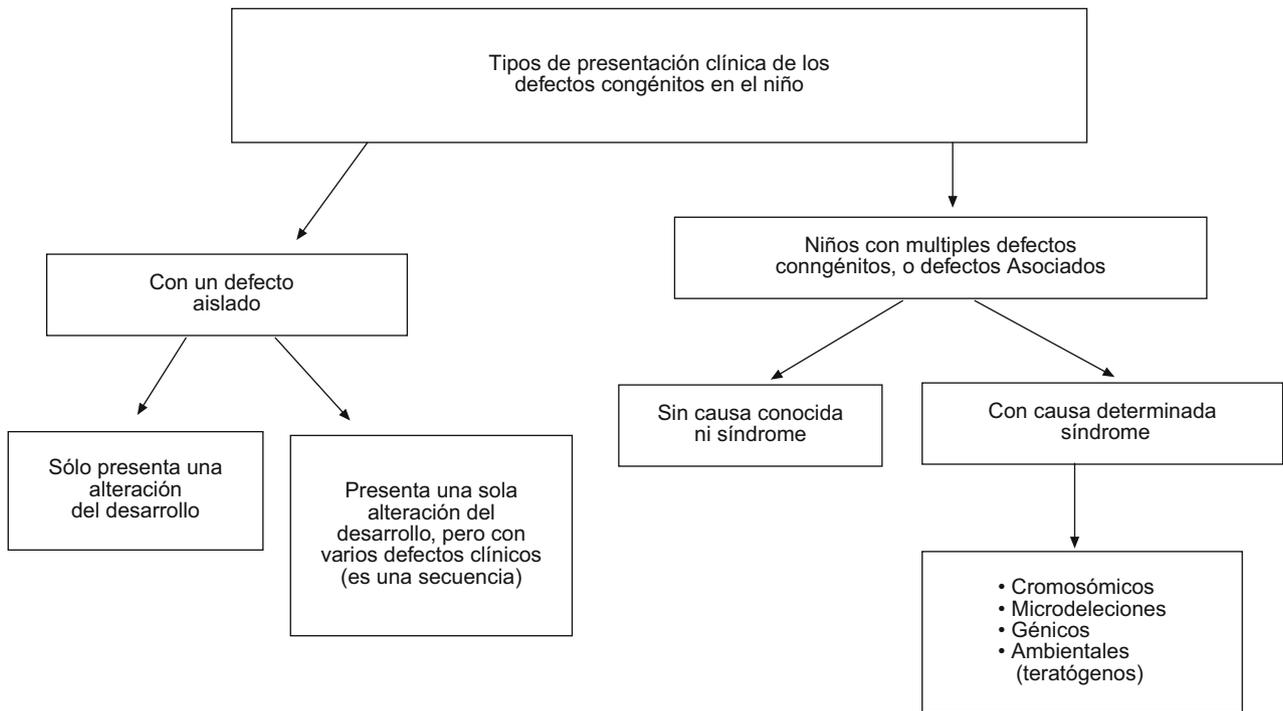


Figura 2 Tipos de presentación clínica.

B) Niños que presentan DC afectando a diferentes órganos y/o sistemas, por lo que son niños que presentan múltiples defectos, y cada defecto se considera que se presenta *asociado* a otros.

Estos 2 grupos son importantes porque sus mecanismos patogénicos pueden ser muy diferentes, y también pueden serlo sus causas.

En la figura 2, se esquematizan los distintos grupos y algunos subgrupos. Podemos observar que los defectos *aislados* pueden tener 2 tipos de presentación clínica, a) en la que solo hay una alteración, y b) en la que el niño presenta varias anomalías visibles, pero que, en realidad, corresponden a una única alteración del desarrollo. Por ejemplo, si un recién nacido tiene 6 dedos sin otros defectos, la polidactilia que presenta es un defecto aislado. Por el contrario, si un recién nacido presenta espina bífida lumbar, hidrocefalia, dismorfias faciales, luxación de rodillas, de caderas, y pies zambos, es claro que presenta múltiples DC. Sin embargo, desde el punto de vista del desarrollo embrionario, solo tiene una única malformación que es el defecto de cierre de tubo neural (DTN). Todas las demás estructuras corporales que tiene afectadas, tuvieron un desarrollo morfológico normal, pero como consecuencia del DTN se alteraron durante el desarrollo fetal; esto es lo que se considera una secuencia (fig. 3). Es decir, que la lesión medular dio lugar a un acumulo de líquido cefalorraquídeo que produjo la hidrocefalia, impidió la movilidad de las extremidades y del feto, lo que indujo las demás alteraciones (deformaciones) que presenta el recién nacido. La importancia de este análisis secuencial es que permite reconocer cuándo los múltiples defectos de un niño son, en realidad, resultado una única alteración de desarrollo, y no representan un cuadro clínico polimalformativo

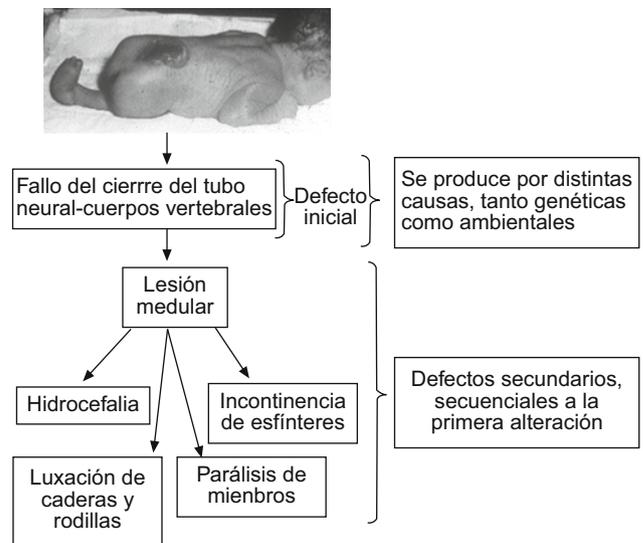


Figura 3 Secuencia de espina bífida.

constituido por alteraciones intrínsecas del desarrollo de diferentes estructuras.

Por otra parte, si se trata de un niño con múltiples alteraciones del desarrollo (fig. 2), es posible determinar si podrían corresponder a un síndrome reconocible, o a un patrón clínico desconocido y del que tampoco se conoce su causa. Estas distinciones son importantes porque evitarán considerar que un determinado niño sea «etiquetado» como teniendo un síndrome cuando no lo tiene. Hay que tener siempre presente que cuando a un niño se le diagnostica con un «síndrome de...» se van a producir dos efectos, uno médico y otro familiar, que pueden tener graves consecuencias. El

efecto médico se produce porque cuando en un informe se indica «síndrome de...» o sospecha de «síndrome de...», y no es correcto, en los sucesivos informes puede llegar (y de hecho llega) a ser considerado como teniendo ese síndrome (e, incluso, tratado como tal) lo que puede ser grave, como hemos documentado en un reciente artículo⁶. Es más, al tener ese «diagnóstico» puede informarse a la familia sobre los posibles riesgos de repetición en otros hijos, cuando pueden no existir. Por otro lado, el efecto en la familia, se produce porque los padres van a buscar información sobre ese síndrome, muy posiblemente en Internet, con todos los problemas que uno puede imaginar sobre tal información sin tener conocimientos científicos suficientes para discriminar entre lo que encuentren. Y mucho más cuando el diagnóstico no sea el correcto. Es, pues, muy importante no «etiquetar» con un posible diagnóstico, a niños con distintas alteraciones del desarrollo embrionario y/o fetal, si no se tiene seguridad del diagnóstico.

¿Cuáles son las causas de los DC que se conocen?

En la actualidad se reconoce la causa en un 40–50% del total de niños que nacen con defectos congénitos, siendo aun desconocida la causa en el resto de niños con defectos. Las causas que se conocen son de 3 tipos: alteraciones cromosómicas, mutaciones génicas y por efecto de factores ambientales. Además, no existe una relación patonogmónica entre un tipo de DC y una determinada causa. Cada tipo de DC puede ser producido, no solo por cada uno de los 3 grupos causales, sino por diferentes tipos dentro de cada uno de los 3 grupos y en cualquiera de sus formas de presentación clínica de las indicadas en la figura 2. Por ello, es muy difícil determinar la causa de las alteraciones del desarrollo prenatal en cada paciente.

En cuanto a cuál es la frecuencia de cada tipo de causas entre los niños en los que se pudo identificar (el 40–50% de los recién nacidos con defectos), se estima que alrededor del 70% son de causa cromosómica, un 20–25% serían génicas y alrededor del 5–10% de causa ambiental. Sin embargo, los avances que se vienen produciendo tanto en las tecnologías de los análisis cromosómicos con fluorescencia, como en los estudios moleculares, están permitiendo la identificación de alteraciones cromosómicas cada vez más pequeñas, así como de alteraciones genómicas crípticas para los estudios de citogenética de alta resolución y FISH, como se resumirá en este curso.

Por otra parte, los sistemas de investigación para identificar factores no genéticos (ambientales) que alteren el desarrollo embrionario y fetal humano, también han evolucionado. Por tanto, hoy se conocen diversos grupos de factores ambientales que alteran el desarrollo, entre los que podemos destacar los siguientes: sustancias químicas

(medicamentos —como el ácido retinoico y la fenitoína— químicos ambientales y ocupacionales, y derivados de los estilos de vida y hábitos sociales). Factores físicos (radiaciones ionizantes, altas temperaturas, factores ergonómicos, vibraciones intensas). Agentes biológicos (infecciones —como rubéola, toxoplasmosis—, y otras enfermedades maternas, como la diabetes).

Puesto que en este curso no se van a abordar los aspectos relacionados con los efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal de todos los agentes y factores no genéticos (salvo algunos medicamentos), por su importancia en AP, vamos a comentar brevemente los efectos de la fiebre materna sobre el embrión y feto. Cuando en una mujer embarazada se produce una subida de su temperatura corporal en 1,5 °C, si se mantiene durante un día o más, puede producir graves defectos si ocurre durante el primer trimestre, y graves problemas disruptivos si ocurre durante el segundo y tercer trimestre. Estos efectos se deben a que las altas temperaturas alteran la fluidez de la sangre, y esta no llega a todas las estructuras, lo que hará que estas se destruyan⁷. El tratamiento de la fiebre (por ejemplo con paracetamol) a las mínimas dosis del fármaco que tengan efecto terapéutico, elimina el riesgo de la fiebre.

Como se expondrá más adelante en este curso, el resultado final del desarrollo embrionario y fetal, se basa en una extraordinaria red funcional de interacciones entre el genoma y el ambiente que deben mantenerse en equilibrio.

Bibliografía

1. Spranger J, Bernirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of morphogenesis: Concepts and terms. *J Pediatr*. 1982;100:160–5.
2. Opitz JM. Blastogenesis and the “Primary Field” in human development. New York: Alan R. Liss Inc., for the National Foundation March of Dimes, BD:OAS XXIX (1) 1993:3–37.
3. Martínez-Frías ML, Martínez S. Anal atresia, vertebral, genital, and urinary tract anomalies: a primary polytopic developmental field defect identified through an epidemiological analysis of associations. *Am J Med Genet*. 2000;95:169–73.
4. Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet*. 1998;76:291–6.
5. Martínez-Frías ML, Martínez S. Uso de Mapas de Expresión Génica para Identificar Genes Candidatos de Patrones Clínicos Morfogénicos: Análisis la Unidad de Desarrollo Acro-renal. (http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_08.pdf).
6. Mendioroz J, Bermejo E, Marshall JD, Naggert JK, Collin GB, Martínez-Frías ML. Presentación de un caso con síndrome de Alström: Aspectos clínicos, moleculares y guías diagnósticas y anticipatorias. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:741–6.
7. Martínez-Frías ML, García Mazario MJ, Caldas CF, Conejero Gallego MP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. *Am J Med Genet*. 2001;98:201–3.