

Polidactilia: Características clínicas y genético epidemiológicas en una muestra de población chilena

LUCÍA CIFUENTES O.¹, JULIO NAZER H.²,
ARIEL CAVIEDES A.³, ALEJANDRO LUARTE N.³

1. Programa de Genética Humana. Instituto de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
2. Unidad de Neonatología. Maternidad del Hospital Clínico de Universidad de Chile.
3. Alumnos carrera de Bioquímica, Universidad de Chile.

ABSTRACT

Rev Chil Pediatr 78 (1); 38-45, 2007

Trabajo recibido el 12 de enero de 2007, devuelto para corregir el 30 de enero de 2007, segunda versión el 31 de enero de 2007, aceptado para publicación el 6 de febrero de 2007.

Correspondencia a:
Dra. Lucía Cifuentes O.
lcifuent@med.uchile.cl

RESUMEN

Introducción: La polidactilia aislada fue la primera enfermedad autosómica reconocida por su herencia dominante, sin embargo, no existe hasta hoy, claridad en cuanto a su modo de transmisión y genes responsables, debido a su penetrancia incompleta y heterogeneidad genética. En distintas poblaciones exhibe distintas características clínicas y epidemiológicas y se ha demostrado ligamiento con diferentes genes en distintas familias. **Objetivo:** El presente estudio describe las características clínicas y epidemiológicas de la polidactilia en un Hospital chileno participante del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). **Pacientes y Métodos:** Se analizan los casos de polidactilia detectados en 37 008 nacimientos consecutivos, vivos y mortinatos ocurridos entre 1991 y 2006 en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. **Resultados:** Se encontraron 92 casos de polidactilia, 28 de ellos presentaban otras malformaciones asociadas. La prevalencia al nacimiento de polidactilia como malformación aislada fue de 1,7 por cada 1 000 nacidos vivos (13 casos preaxiales y 46 casos postaxiales), similar a la descrita en México, pero muy inferior a la de poblaciones negroides. Hubo un ligero predominio del sexo masculino entre los afectados y ambas extremidades (superiores e inferiores) aparecen comprometidas con igual frecuencia. En el 30,4% de los casos existía antecedente de algún familiar afectado con polidactilia. En base a estos casos familiares se estimó una penetrancia génica del 62,6% para la polidactilia postaxial. **Conclusiones:** La forma postaxial de polidactilia es la más común. La distribución familiar de polidactilia encontrada es concordante con un modelo de herencia autosómica dominante con una penetrancia génica de 62,65%. La presencia de polidactilia preaxial y la ausencia de antecedentes familiares de la malformación deben hacer sospechar la presencia de otras malformaciones congénitas asociadas en el recién nacido.

(**Palabras clave:** polidactilia, penetrancia incompleta, expresividad variable).

Rev Chil Pediatr 78 (1); 38-45, 2007

Introducción

Polidactilia es una anomalía congénita caracterizada por la existencia de dedos supernumerarios o bífidos. Esta puede presentarse aislada o asociada a otras malformaciones formando parte de algunos síndromes conocidos (síndrome de Meckel, trisomía 13, etc). La polidactilia aislada fue la primera enfermedad autosómica reconocida por su transmisión mendeliana simple, cuya herencia dominante fue descrita por Maupertis, en el año 1756, en base a tres generaciones de afectados en la familia de un cirujano que tenía seis dedos en todas sus extremidades¹. A pesar de este temprano conocimiento, aún persisten muchas interrogantes respecto de la herencia de esta anomalía, debido a su heterogeneidad genética y a la penetrancia incompleta de los genes responsables.

La polidactilia tiene distintas formas de presentación, las que se han clasificado de la siguiente manera^{2,3}: Preaxial 1 = polidactilia del pulgar o primer orjejo del pie, preaxial 2 =

pulgar trifalángico, preaxial 3 = polidactilia del dedo índice, y postaxial = polidactilia en el borde cubital de la mano o peroneo del pie. Antiguamente se consideraban como diferentes a la polidactilia postaxial A (dedo extra bien articulado) y la postaxial B (dedo extra incompleto o mal articulado), sin embargo, en la actualidad se las considera como una misma entidad^{2,3}.

La mayor prevalencia de polidactilia se observa en poblaciones de origen negroide, especialmente la polidactilia postaxial. En un estudio en Nigeria se encontraron prevalencias de polidactilia postaxial de 17,9 y 27,1 por 1 000 RN en mujeres y varones respectivamente⁴; los autores concluyen que se trata de una malformación de herencia autonómica dominante con una penetrancia de 64,9%. Orioli⁵ en un extenso estudio en base al total de la casuística registrada en el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) encuentra que en pacientes de raza negra hay una frecuencia de polidactilia superior en los hijos de varones afectados que de mujeres

afectadas, pero no encuentra esta diferencia en los casos de polidactilia de individuos de otras razas, por lo cual plantea la existencia de genes modificadores recesivos ligados al X, que estarían presentes en raza negra y no en otras etnias.

Muchos estudios han revelado una mayor frecuencia de esta malformación en varones que mujeres, y un predominio del tipo postaxial sobre el preaxial⁶⁻⁹.

Se han hecho estudios familiares con el fin de localizar el gen responsable de la polidactilia postaxial, y éstos han permitido identificar un gen responsable diferente, en cada una de las tres familias estudiadas: en una de ellas el gen responsable se lo identificó en el brazo corto del cromosoma 7, gen GL13¹⁰, en otra familia éste se identificó como PAPA2¹¹, ubicado en el brazo largo del cromosoma 13, y una tercera familia permitió ubicar el gen PAPA3 en el brazo corto del cromosoma 19¹², lo cual estaría demostrando la heterogeneidad genética de esta anomalía. Adicionalmente, otros investigadores han postulado la posible existencia de un gen recesivo e incluso evidencias en favor de una herencia multifactorial, debido a la baja penetrancia génica encontrada¹³. También se ha planteado que la polidactilia postaxial de manos es una entidad diferente que la de los pies², siendo la primera más común en poblaciones negroides y la de pies, más común en poblaciones amerindias. Todos estos antecedentes demuestran que hay múltiples mecanismos genéticos distintos actuando, los cuales difieren de una población a otra y hace recomendable tener un conocimiento particular de cada población.

El objetivo principal de este trabajo es estimar la penetrancia del gen de la polidactilia y las características clínicas de esta enfermedad en una muestra de la población chilena, cuyo origen étnico corresponde a una mezcla de amerindios (de origen mongoloide) y caucásicos (conquistadores españoles)¹⁴.

Pacientes y Métodos

La maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) lleva un regis-

tro de todos los recién nacidos (RN), vivos (NV) y mortinatos (NM), con peso de nacimiento 500 gramos o más que presenten una o más malformaciones congénitas (MC), como parte del registro de anomalías congénitas ECLAMC, los que se incorporan a una base de datos en la que se registran todos los hallazgos del examen físico y numerosos antecedentes personales y familiares recogidos a través de una anamnesis a la madre. Simultáneamente se consignan los mismos antecedentes en un grupo control formado por el RN no malformado, de igual sexo, que nace inmediatamente después del caso índice y tienen el mismo sexo que éste. Se describen los casos de polidactilia diagnosticados en 37 008 nacimientos vivos consecutivos ocurridos entre 1991 y 2006. Se comparan las tasas de prevalencia al nacimiento con períodos anteriores y con otras poblaciones. Se describen las características clínicas de los casos y se hace un análisis genético epidemiológico de ellos (recurrencia familiar, estimación de penetrancia y frecuencias génicas). Las variables cualitativas (tasas de prevalencia, recurrencia familiar, antecedentes familiares) se comparan con prueba χ^2 y las variables cuantitativas (edad materna, paterna, edad gestacional y peso de nacimiento) se comparan entre casos con polidactilias y controles a través de prueba t de Student.

Resultados

En el período analizado se registraron un total de 92 casos de polidactilia, 64 de ellos como malformación aislada y 28 (30,4%) de ellos estaban asociados a otras malformaciones congénitas evidenciables y diagnosticadas en los primeros días de vida; este porcentaje es superior al 15% descrito por otros autores^{9,15}, y por nosotros mismos en el período anterior^{7,8}. Es interesante destacar que la presencia de otras malformaciones asociadas fue significativamente más frecuente ($\chi^2 = 4,74$; $p = 0,029$) en las polidactilias preaxiales (11/25) que en las postaxiales (12/58), hecho concordante con lo informado por otros autores^{15,16}. Hubo además 4 casos de polidactilias mixtas (pre y post-axiales), 3 de las cuales tenían malformaciones

asociadas y 5 casos con polidactilia de tipo no precisada.

Las polidactilias preaxiales se asociaron especialmente con paladar hendido, labio leporino, microftalmia, micrognatia, hidroureteronefrosis e hidroletalus, en tanto que las postaxiales se asociaron con papiloma preauricular, angioma, sindactilia, micrognatia y cuatro de ellas tenían trisomía 13 y uno era una secuencia de Pierre Robin.

La prevalencia al nacimiento de polidactilia como malformación aislada fue de 1,7 por cada 1 000 nacidos vivos (64 casos de 37 008 nacidos vivos), $3,8 \times 10^{-4}$ para las preaxiales y $1,2 \times 10^{-4}$ para las postaxiales, al compararla con la observada en otras poblaciones resulta ser similar a la encontrada en México¹⁶.

La frecuencia génica del alelo responsable de polidactilia sería de $6,2 \times 10^{-4}$ para polidactilia postaxial y $1,89 \times 10^{-4}$ para la preaxial, si suponemos herencia autonómica dominante y penetrancia completa. En este mismo escenario las tasas de mutación serían $3,38 \times 10^{-4}$ y $0,13 \times 10^{-4}$ para la polidactilia post y preaxial respectivamente, en base a los casos esporádicos ocurridos en el período (25 y 7 respectivamente).

En la tabla 1 se resumen los casos de polidactilia como malformación aislada de acuerdo al tipo de polidactilia y la extremidad comprometida, según el sexo del probando. Se excluyeron 5 casos de polidactilia de tipo no precisado en la ficha y un caso de polidactilia preaxial en que no se precisaba la extremidad comprometida. El caso que se describe como mixto fue un niño con polidactilia preaxial del pie y con polidactilia postaxial en la mano. Hubo un caso de polidactilia postaxial en ambas manos. La

polidactilia se presentó más frecuentemente en varones (55,9%) que en mujeres, aunque este predominio no alcanza la significación estadística ni la magnitud observada en poblaciones de origen negroide⁴. El compromiso de la extremidad superior fue igualmente frecuente que el de las extremidades inferiores. La distribución de polidactilias pre y postaxiales no difiere entre los sexos ni tampoco se relaciona con la extremidad involucrada ($p > 0,05$).

En la tabla 2 se resumen algunas variables de importancia neonatológica en casos de polidactilia y controles sanos (elegidos al azar dentro del total de controles registrados en el período), no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre los casos de polidactilia y los controles.

Los antecedentes del primer trimestre del embarazo y de abortos previos de la madre para los casos de polidactilia aislada y controles se presentan en la tabla 3. Estos antecedentes son igualmente frecuentes en los casos de polidactilia que en los controles, con excepción del antecedente de metrorragia, consumo de tabaco y alcohol. El antecedente de metrorragia en el primer trimestre del embarazo, fue significativamente más frecuente en los casos (1 en 13 polidactilias preaxiales y 6 en 45 postaxiales) que en los controles; el consumo de tabaco y alcohol en cambio, fue más frecuentemente señalado por las madres de los controles que de los recién nacidos con polidactilia.

En 30,4% de los casos de polidactilia aislada existía el antecedente de algún familiar afectado con polidactilia, este antecedente no difirió significativamente entre las polidactilias preaxiales (24%, 6 de 25) respecto de las postaxiales (36,2%, 21 de 58) $p = 0,28$. En la tabla 4 se

Tabla 1. Tipo de polidactilia y sexo del probando

Sexo	Preaxial		Postaxial		Mixto pre y postaxial	Total
	mano	pie	mano	pie		
Masculino	4	3	12	14	0	33
Femenino	4	2	9	11	1	27
Total	8	5	21	25	1	60
%	13,3	8,3	35,0	41,7	1,7	100

Tabla 2. Edad gestacional, peso de nacimiento y edad de progenitores en los casos de polidactilias aisladas y en niños controles

Característica	n	Casos polidactilia		n	Controles sanos	
		promedio	Desviación standard		promedio	Desviación standard
Peso (grs)	63	3 262,3	587	1 383	3 362,6	580,7
Edad gestacional (semanas)	63	38,3	2,6	1 382	38,6	1,8
Edad materna (años)	64	27,6	5,4	1 379	28,6	5,9
Edad paterna (años)	64	30,6	6,0	585	31,5	6,7

p > 0,05 para todas las comparaciones entre casos y controles.

Tabla 3. Antecedentes del primer trimestre del embarazo en casos de polidactilia aislada y controles

Antecedente	Polidactilias aisladas		%	Controles sanos		p
	%	n de casos		n de casos		
Enf. Aguda	30,5	59	29,0	529	0,700	
Enf. crónicas	8,5	59	16,9	532	0,090	
Abortos previos	15,3	59	16,1	528	0,890	
Metrorragia	11,9	58	2,9	523	0,003	
Consumo de drogas	0,0	59	1,8	337	0,300	
Consumo de alcohol	5,1	59	22,6	346	0,002	
Consumo de cigarrillo	6,8	59	24,5	347	0,002	

Tabla 4. Malformaciones asociadas y antecedentes familiares de polidactilia según tipo de polidactilia del probando

Tipo de polidactilia	Casos familiares		Casos esporádicos		Total
	Malformaciones asociadas	Malformaciones asociadas	Malformaciones asociadas	Malformaciones asociadas	
	Sí	No	Sí	No	
Preaxial	2	4	9	10	25
Postaxial	2	19	10	27	58
Total	4	23	19	37	83

Tabla 5. Recurrencia de polidactilia en padres y hermanos de probandos

Parientes		Madres	Padres	Hermanas	Hermanos	Total
<i>Polidactilia preaxial</i>						
Sin polidactilia	n	4	3	2	2	11
Con polidactilia	n	0	1	1	1	3
	%	0	33,3	33,3	33,3	21,4
Total		4	4	3	3	14
<i>Polidactilia postaxial</i>						
Sin polidactilia	n	17	15	13	10	55
Con polidactilia	n	6	8	4	7	25
	%	26,1	34,8	23,5	41,2	31,3
Total		23	23	17	17	80

detalla la distribución de casos esporádicos y familiares, con y sin malformaciones asociadas según el tipo de polidactilia, en ella se aprecia que los casos con antecedente familiar de polidactilia presentan otras malformaciones asociadas sólo en el 14,8% de los casos (4 de 27), porcentaje significativamente inferior ($p = 0,025$) al observado en los casos esporádicos: 33,9% (19 de 56).

En la tabla 5 se describe la recurrencia familiar de polidactilia en los progenitores y hermanos de afectados. Para este análisis se consideraron 19 casos índices y 8 progenitores de probandos que también estaban afectados. La recurrencia fue similar en progenitores y hermanos de probandos ($p > 0,05$). En las polidactilias postaxiales la recurrencia fue superior en los parientes varones (15 en 40) que en los parientes mujeres (10 en 40) aunque esta diferencia no alcanzó la significancia estadística ($p = 0,22$). En base a estas estimaciones de recurrencia familiar y suponiendo herencia autonómica dominante, la penetrancia génica puede estimarse en 42,8% en las polidactilias preaxiales y 62,6% en las postaxiales, cifras superiores a las encontradas en este mismo HCUCH en el período 1969-1991^{7,8}.

Discusión

En la casuística revisada del HCUCH, la polidactilia se asocia a otras malformaciones con mayor frecuencia que lo descrito por otros

autores^{7,15}, especialmente si se trata de polidactilia preaxial. Las asociaciones más frecuentes de las polidactilias preaxiales fueron malformaciones de la boca y cara, mientras que las polidactilias postaxiales se asocian con más frecuencia a otras malformaciones de los dedos, a papilomas preauriculares y angiomas, estas asociaciones son diferentes a las descritas por otros autores¹⁵. Cuatro casos de polidactilia postaxial estaban presentes en recién nacido con trisomía 13 y uno en un caso con secuencia de Pierre Robin.

La polidactilia como malformación aislada se presentó con una prevalencia al nacimiento, similar a la descrita en México, pero muy inferior a la descrita en Nigeria⁴ y superior a la encontrada en China⁹. En poblaciones sudamericanas con un componente étnico negroide importante, como Brasil y Venezuela, la prevalencia de polidactilia al nacimiento es muy superior² a la encontrada por nosotros en Chile.

La prevalencia al nacimiento detectada en este período 1991-2006 (1 729 por cada 1 000 nacidos vivos) es ligeramente superior a la encontrada por nosotros en el HCUCH entre 1969 y 1991^{7,8} (1,33 x 1 000 nacidos vivos), aunque esta diferencia no alcanza la significancia estadística ($p = 0,07$). La extremidad comprometida también se modificó respecto de lo informado por nosotros para el período previo al año 1991, en que la polidactilia postaxial se presentaba con mucho mayor frecuencia en manos que en pie^{2,7}; en la actualidad el compro-

miso es igualmente frecuente en extremidades superiores que inferiores. Estos hechos sugieren que la expresividad de esta patología se modifica a través del tiempo.

Encontramos un ligero predominio de sexo masculino tanto en los casos índices como en sus parientes de primer grado, esto es concordante con lo que se ha descrito en diversas poblaciones de distinto origen étnico^{2,4,6,9}, aunque en nuestro estudio estas diferencias no alcanzaron la significación estadística, probablemente debido al reducido número de casos. Este hecho sugiere la participación de genes modificadores en la expresión de esta patología, que podrían ser recesivos ligados al cromosoma X (por su expresión fenotípica más frecuente en varones)⁵, situación que no sería privativa de poblaciones negroides como ha planteado Orioli⁵.

La edad gestacional y el peso de nacimiento fue similar en los casos que los controles, lo que demuestra que esta malformación congénita en su forma aislada, no compromete la viabilidad fetal ni pone en riesgo la sobrevivencia del recién nacido, sin embargo, hubo una mayor frecuencia de metrorragia durante el primer trimestre del embarazo en madres de niños con polidactilia que de niños controles, hecho también señalado en otras poblaciones.

Las edades maternas y paternas promedio no difieren entre casos y controles, aunque se ha descrito una mayor frecuencia de polidactilia en hijos de madres menores de 19 años¹⁷. En nuestros datos hubo sólo 5 casos de polidactilia en que la madre tenía 19 años o menos, hecho concordante con la frecuencia de este intervalo etario materno en los controles (5,7%).

La penetrancia del gen de la polidactilia postaxial de 62,6% encontrada en el HCUCH es concordante con un patrón de herencia autonómico dominante con efecto de otros genes modificadores y muy similar a la encontrada en poblaciones de origen negroide⁵. La recurrencia familiar encontrada es concordante con un modelo de herencia oligogénico (un gen mayor de herencia autosómica dominante y otros genes

modificadores de menor efecto) y es mucho más alta que la recurrencia en familiares descrita para enfermedades de herencia compleja o multifactorial. Esta recurrencia familiar fue muy superior a la descrita por otros autores². No podemos llevar a cabo un análisis segregacional para confirmar el modelo de herencia planteado, dado el acotado número de familias con polidactilia.

La polidactilia es una patología de expresividad variable que ha demostrado gran heterogeneidad genética y sus características difieren de una población a otra, por lo que sería interesante realizar estudios particulares en población chilena, para explorar por ejemplo su ligamiento con los genes que se han señalado como candidatos en otras poblaciones humanas. Es importante señalar que la presencia de polidactilia preaxial y la ausencia de familiares con la misma malformación deben hacer sospechar la existencia de otras malformaciones asociadas en el recién nacido. En los casos familiares de polidactilia se puede predecir que la probabilidad de que el niño transmita esta malformación a su descendencia es de un 31% (la mitad de la penetrancia génica, por tratarse de una enfermedad autonómica dominante).

Conclusiones

La frecuencia de polidactilia en Chile es similar a la encontrada en México, y muy inferior a la descrita para poblaciones de origen negroide. La forma más común es la postaxial, sin embargo, la polidactilia preaxial es la que se asocia con mayor frecuencia a otras malformaciones en el recién nacido. Esta malformación es ligeramente más frecuente en varones y la presencia de malformaciones asociadas es mucho más frecuente en los casos esporádicos que familiares. La distribución familiar encontrada es concordante con un modelo de herencia autosómica dominante con una penetrancia génica de 62,65% probablemente debido a la acción de genes modificadores.

Referencias

- 1.- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=174200>
- 2.- *Castilla E, Da Graça M, Lugarinho R, Paz J*: Hand and foot polydactyly: two different traits. *Am J Med Genet* 1997; 73: 48-54.
- 3.- *World Health Organization (1994)*: International Classification of Diseases. 10^o th Revision. Geneva World Health Organization.
- 4.- *Scott-Emuakpor AB, Madueke EDN*: The study of genetic variation in Nigeria. II. The genetics of polydactyly. *Hum. Hered* 1976; 26: 198-202.
- 5.- *Orioli IM*: Segregation distortion in the offspring of Afro-American fathers with postaxial polydactyly. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1207-11.
- 6.- *Bellovits O*: Genetical and epidemiological studies of polydactyly in Hungary. *Anthropol Anz* 2003; 61: 413-19.
- 7.- *Cifuentes L, Nazer J, Hubner ME*: Polidactilia: un estudio genético epidemiológico. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 313-18.
- 8.- *Nazer J, Cifuentes L, Hubner ME, et al*: Polidactilia: incidencia y sus formas clínicas en Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Chilena de Pediatría* 1993; 64: 191-4.
- 9.- *Zhou GX, Dai L, Zhu J, et al*: Epidemiological analysis of polydactylies in Chinese perinatals. *Sichuan. Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35: 708-10.
- 10.- *Radhakrishna U, Blouin JL, Mehenni H, et al*: Mapping one form of autosomal dominant postaxial polydactyly type A to chromosome 7p15-q11.23 by linkage analysis. *Am J Med Genet* 1997; 60: 597-604.
- 11.- *Akarsu AN, Ozbas F, Kostakoglu N*: Mapping of the second locus of postaxial polydactyly type A (PAP-A2) to chromosome 13q21-q32. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 265.
- 12.- *Zhao H, Tian Y, Breedveld G, et al*: Postaxial polydactyly type A/B (PAP-A/B) is linked to chromosome 19p13.1-13.2 in a Chinese kindred. *Europ J Hum Genet* 2002; 10: 162-66.
- 13.- *Feitosa MF, Castilla EE, da Graça Dutra M, Krieger H*: Lack of evidence of a major gene acting on postaxial polydactyly in South America. *Am J Med Genet* 1998; 28: 466-72.
- 14.- *Valenzuela CY, Acuña M, Harb Z*: Gradiente sociogenético en la población chilena. *Rev Méd Chile* 1987; 115: 295-9.
- 15.- *Castilla E, Lugarinho R, da Graça Dutra M, Salgado L*: Associated Anomalies in individuals with polydactyly. *Am J Med Genet* 1998; 80: 459-65.
- 16.- *Pérez Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, López-Zermeno MC, García-Calderón MA*: Polydactyly in 26.670 consecutive births. The clinical characteristics, prevalence and risk factors. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 508: 803-8.
- 17.- *Reefhuis J, Honein MA*: Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mo I Teratol* 2004; 70: 572-9.