INSTITUTO DE ANATOMIA PATOLOGICA
Universidad de Concepción (Chile)
Director: Prof. Dr. E. Herzog

Contribución al problema de las malformaciones humanas.

Estudio del material de autopsias del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad de Concepción en el período 1945 - 1954, inclusive.

(Con 3 gráficos y 22 cuadros)

por

Lieselotte Pachaly

Durante estos últimos años ha aparecido un crecido número de trabajos sobre malformaciones en la literatura médica, por una parte gracias a las nuevas técnicas diagnósticas y quirúrgicas que posibilitan el reconocimiento de numerosas malformaciones internas, su tratamiento quirúrgico y su frecuente curación, como sucede por ejemplo, con las diversas malformaciones cardíacas, y por otra, gracias a la moderna fisiología embriológica experimental que nos ha proporcionado amplios y nuevos conocimientos.

Estas investigaciones han alterado completamente las antiguas teorías sobre la interpretación causal-genética de las malformaciones humanas y han traído consigo nuevos problemas, especialmente la necesidad de presentar amplias bases estadísticas, tarea que corresponde en primer término al anátomopatólogo.

En el presente trabajo, se presentará en primer lugar una revisión de los resultados más resaltantes de la moderna fisiología embriológica experimental, para luego dar a conocer el material acumulado en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad de Concepción entre los años 1945-1954, como asimismo referencias de la literatura correspondiente a nuestra disposición.

La interesante, aunque limitada labor —un ensayo sobre la interpretación etiológica de nuestro material de malformaciones— ha sido posible sólo gracias a la revisión de las historias clínicas puestas a nuestra disposición por el Servicio de Estadística del Hospital Clínico Regional de Concepción. Así nos ha sido posible llegar a algunas conclusiones valiosas, a las cuales nos referiremos al final de nuestro trabajo.

BASES DE LA TERATOLOGIA GENERAL

El estudio de las malformaciones o teratología se basa en el concepto "malformación", definido en 1906 por **Schwalbe** en forma clásica y válida hasta hoy:

"Malformación es un cambio de la morfología de uno o varios sistemas orgánicos o de todo el organismo, ocurrido durante el período de desarrollo fetal, o sea, congénita, que está fuera del campo de las variaciones de la especie".

Esta definición incluye desde las más complicadas hasta las más simples malformaciones. Sin embargo, es usual hacer una distinción entre "malformación" y "anomalía", considerando el grado de gravedad de la malformación o levedad de la anomalía con respecto al detrimento funcional, aunque en ambos existe una desviación de la mecánica normal del desarrollo, una anormogénesis (**Lehmann** 1945).

Es difícil hacer una clasificación etiológica sistemática de las malformaciones. Sin embargo, los resultados de estudios embriológicos y teratológicos experimentales han dado valiosas normas, cuya presentación consideramos importante para llegar a algunas conclusiones y explicaciones, y no sólo a la mera enumeración de nuestros casos.

Como principio básico de la fisiología del desarrollo morfológico embrional, **Lehmann** introdujo el concepto llamado "principios morfo-dinámicos". Fuera de la presentación de las características más importantes de los blastemas formativos y sus correlaciones definidas, **Lehmann** coloca en lugar destacado entre los principios, la clasificación de la ontogénesis primaria en las tres fases siguientes:

Las dos primeras pertenecen a la blastogénesis y, comprenden:

1.—Zigoto hasta la formación del nódulo embrionario.
2.—Gastrulación (separación del mesoderma) y desarrollo de los órganos primitivos, y
3.—Organogénesis, que constituye el desarrollo de los órganos definitivos.

Aunque el paso de una fase embrionaria a la siguiente es continuo, puede concluirse que un trastorno durante la primera fase puede provocar malformaciones en los esbozos aún indiferenciados —por ejemplo, duplicidad— mientras que en la segunda fase se decide la anormogénesis de los grandes sistemas orgánicos y finalmente en la tercera, la de los órganos individuales. Es posible por esta razón, determinar en forma deductiva, teniendo presente las fases críticas para los trastornos, lo que **Schwalbe** llama **"período de determinación teratogenética"**. Según **Werthemann** y **Lehmann** sería fácil determinar la fase embrional en las malformaciones "armónicas" o "inductivas". Por el contrario, el análisis de las malformaciones "disarmónicas" o "degenerativas" está lleno de obstáculos debido a la interferencia de procesos secundarios.

De lo anterior se desprende la importancia del factor tiempo en la patogénesis de las malformaciones. Además es de gran

interés señalar que el más afectado de los blastemas es siempre aquel que se encuentra en su desarrollo más intenso. Estos blastemas constituyen unidades morfo-genéticas, son aglomeraciones de células embrionarias con determinados fines de organización, y son además las unidades micro-quirúrgicamente movibles más pequeñas. Es interesante que los blastemas sólo exhiben 4 distintas conductas de alteración responsables de una génesis formal de las malformaciones. Según **Lehmann**, existirían cuatro modos de trastorno:

1. El proceso de determinación mismo puede llegar a ser anormal; 2. El número de células del blastema puede variar por factores celulares propios; 3. La topogénesis (todas las transformaciones estructurales hasta llegar a la formación del embrión entero) puede alterar o retardarse, y 4. Puede ocurrir una degeneración secundaria de los blastemas normales debido a trastornos circulatorios o deficiencias vitamínicas. Se le da el nombre de fase crítica al momento en que se produce una alteración provocada por factores exógenos o endógenos.

En forma esquemática, pueden considerarse **factores causal-genéticos de las malformaciones humanas**, los siguientes:

1.—**Factores endógenos:**

a) Genes patológicos.
b) Trastornos del citoplasma materno.

2.—**Factores exógenos:** en su sentido más amplio.

La experiencia que factores exógenos pueden provocar alteraciones fenotípicas idénticas a las malformaciones hereditarias, ha inducido a **Goldschmidt** a acuñar el concepto "fenocopía". Una fenocopía es entonces una malformación que se ha desarrollado por la acción de factores exógenos determinables sobre el zigote.

RESULTADOS DE LA FISIOLOGIA EMBRIOLOGICA MODERNA

Mientras que la investigación de los factores hereditarios por medio de la demostración geneológica positiva y en especial por los estudios en gemelos pertenece en primer lugar al heredobiólogo, la obtención de fenocopías en animales ha tenido un gran auge en el campo experimental. Básicos son los trabajos de **Buechner** y colaboradores (1946/49). Ya en 1950 **Nachtsheim** resumió en una tabla las malformaciones logradas experimentalmente mediante diversos agentes. Los experimentos se ejecutaron tanto en homeotermos como en animales de sangre fría. Los medios provocadores fueron constantes y se experimentó con:

1.—Deficiencia de Oxígeno:
Buechner y cols. 1946/49, *Ch. W. Mushett* 1953, *Gallera* 1950/51, *Ruebsaamen 1951/53, Naujoks 1953, Ingalls y cols. 1952, Reiniger, Thoelen y Werthemann* 1950.

2.—Deficiencia vitamínica:
a) Deficiencia de Vitamina A: *Wilson, Roth y Leimbach 1950, Moore 1939, Hale 1935, Warkany 1940/51.*

b) Deficiencia de Vitamina B: *Giraud* y *Lefebvres-Boisselot 1952, Wilson, Roth* y *Leimbach* 1342/1950, *Nelson, Asling* y *Evans* 1952.
c) Deficiencia de Vitamina D: *Warkany, Nelson, Schraffenberg* 1940.

3.—Administración de Hormonas:
a) Administración de Insulina: *Duraiswami* 1950, *Landauer* y *Bliss* 1945/48.
b) Prebolan: *Steiniger* 1948.
c) Andrógeno: *Jost* 1950.

4.—*Agentes químicos; a los que se atribuye amplia influencia sobre el* metabolismo embrional, por ej. inhibición de los diversos sistemas de fermentos.
a) Azul de trípano: *Gillmann, Gilbert* u *Gillmann* 1948, *Murakami* 1953.
b) Carmín de Litio: *Murakami* 1953.
c) Benzo pireno: *Dontenwill* 1953.
d) Lost (Mostaza nitrogenada): *Gesenius* 1951.
e) Colchicina: *Nachtsheim* 1950.
f) Uretano: *Sinclair* 1950.

5.—Rayos X: *Kaven* 1938, *Job, Seibold* y *Fitzmaurice* 1935, *Warkany* 1935, *Ottweiler* 1943, *Snell* 1941.

Revisando las publicaciones a nuestra disposición se observaron algunos hechos de importancia. En forma análoga a las malformaciones humanas, las principales experimentalmente inducidas corresponden a vicios de diferenciación del sistema nervioso central, malformaciones de las extremidades, fisuras faciales y malformaciones cardíacas. Los factores exógenos provocantes parecen tener un rol secundario con respecto a las fenocopías provocadas, porque iguales alteraciones pueden ser producidas bajo diferentes condiciones. Así se logró obtener disrafias por ejemplo, tanto mediante deficiencia de oxígeno **(Naujoks)** como por deficiencias vitamínicas **(Giroud** y **Lefebvres -Boisselot)**, administración de insulina **(Duraiswami)**, azul de trípano **(Gillmann, Gilbert y Gillmann)** y rayos X **(Kaven)**. Algunos agentes nocivos parecen tener, sin embargo, cierta afinidad orgánica. La gran frecuencia de malformaciones oculares experimentalmente provocadas, por ejemplo terneros congénitamente ciegos por avitaminosis A **(Moore)**, curvaturas óseas selectivas por deficiencia de vitamina D **(Warkany** y cols.) como también los hermafroditismos observados en experimentos hechos con andrógenos **(Jost)**, recuerdan las condiciones químico-fisiológicas de los órganos respectivos, por ej.: las relaciones entre la vitamina A y púrpura visual, uno de cuyos componentes —retinina— se considera como pro-vitamina **(K. Lohmann)**.

Aquí consideramos de importancia referirnos de nuevo a los experimentos sistemáticos de hipoxemia ejecutados por **Buechner** y su escuela. Gracias a ellos pudo lograrse la obtención en serie de malformaciones fundamentales. El desarrollo ulterior intensivo de estos experimentos llegó a tal punto que varios autores (p. ej. **Buechner** y cols., **Ingalls, Grebe** y **Windorfer)** han opinado que un deficiente suministro de oxígeno a los centros orgánicos embrionales es responsable de la mayoría de las malformaciones.

Fuera de estos problemas causal-genéticos, los investigadores han trabajado con especial interés en los formal-genéticos. Esto se exterioriza en nuevos modos de proceder cuya característica más importante es la consideración de la "especificidad

de fases" de las malformaciones. Para esta serie de experimentos debe señalarse en primer término los publicados por **Naujoks** en 1953, efectuados en embriones de pollos.

Naujoks sometió tres grupos experimentales a hipoxemia de corta duración después de un tiempo de incubación normal de variadas duraciones. Así el grupo I fué sometido a un tiempo de incubación de 1-8 horas, el grupo II de 13-49 horas y el grupo III de 60-120 horas. En el grupo I se observaron malformaciones cerebrales, espinales y cardíacas; estas dos últimas fueron apreciadas también en el segundo grupo. El tercero se caracterizó por malformaciones esqueléticas y gran mortalidad germinal. Después de un período de incubación de 60 horas no se observaron alteraciones en la cuerda dorsal. Inespecíficamente se observaron malformaciones oculares y de la cola en los tres grupos.

Ingalls y cols. hicieron experimentos en hembras grávidas. La cría de los animales sometidos a hipotensión, es decir hipoxemia, mostraron, fuera de una gran mortalidad, ciertas malformaciones relacionadas con los distintos modos de experimentación. Sometiéndolos a hipoxemia durante el octavo o noveno día se encontraron frecuentemente anencefalías, durante el sexto día defectos del septo intraventricular y durante el décimo cuarto y quinto día fisuras palatinas. Resultados similares fueron obtenidos mediante la aplicación de otros agentes nocivos (entre otros: ácido pterolglutámico —*Nelson, Asling* y *Evans*,— Insulina, *Duraiswani*).

De todas estas investigaciones se desprende en forma notoria la correlación entre las diversas fases críticas de las distintas malformaciones, y la importancia etiológica de los factores tiempo e intensidad de los agentes desencadenadores.

CAUSAS DE LAS MALFORMACIONES HUMANAS

Desde que se han hecho estudios comparados de los resultados obtenidos con experimentos en animales y las malformaciones humanas, la literatura mundial ha comenzado a preocuparse ampliamente de los problemas relacionados con este tema. Otro impulso decisivo fué el descubrimiento de **Gregg**, la embriopatía rubeolosa.

Gregg observó después de una epidemia de rubeola en 1940 una creciente incidencia de ciertas malformaciones, como defectos del septo intraventricular, microoftalmias, cataratas congénitas, maldiferenciación del órgano de Corti, reconociendo en consecuencia sus relaciones con la enfermedad viral de la madre.

En el caso arriba descrito hubo condiciones aproximadamente experimentales; sin embargo, en la investigación de las causas de malformaciones humanas se encuentran generalmente casos aislados. Recuérdese a este respecto, las numerosas y valiosas publicaciones de malformaciones aisladas y etiológicamente explicadas con bastante certeza. Esto significa que se usó el camino analítico, partiendo de la estructura —de la malformación armónica en el mejor de los casos— y llegando a la explicación formal-genética y la ayuda de la exacta y cuidadosa anamnesis para obtener cualquier dato de naturaleza causal.

a) **Factores endógenos.**

En la mayoría de los casos es muy difícil o imposible decidir, si se trata de una fenocopía que aparece por accidente y consecuentemente no es heriditaria, o de una malformación

hereditaria que sólo puede ser demostrada mediante una genealogía positiva **(v. Verschuer)**. Sin embargo complican este análisis una herencia de carácter recesivo y la variabilidad intrafamiliar **(Grebe)** exteriorizada por heterofenia (aparición de un factor hereditario en varias características) y polifenia (aparición simultánea de varias características fenotípicas). En este sentido, también **v. Verschuer** señala la importancia de los procesos hereditarios irregulares con los llamados "genes débiles" y el variable significado de la constitución sexual, advirtiendo al mismo tiempo que debe evitarse una exagerada valoración de los factores etiológicos exógenos especialmente con respecto a los resultados genéticos en el pie bot y luxación congénita de la cadera **(Idelberger** 1939 y 1952). Según **v. Verschuer** en estas dos malformaciones las influencias ambientales son sólo insignificantes o secundarias. En el mismo trabajo el autor presenta una revisión de las malformaciones hereditarias del sistema óseo-cartilaginoso, proceso hereditario de carácter recesivo o dominante, a veces aún desconocido. La publicación de **Grebe** "Sobre Malformaciones Típicas Frecuentemente Hereditarias" (1953) está de acuerdo en principio con lo anunciado en los trabajos arriba mencionados.

Trastornos Hereditarios del Crecimiento y Desarrollo Total del Sistema Oseo-Cartilaginoso, según von Verschuer (1952).

	Herencia		Herencia
Enanismo Primordial	d y — r	Nanosomía Hipofisaria	——— r
Enanismo Infantil	——— r	Condrodisplasia	d y — r
Disostosis Morquio	——— r	Disostosis múltiple	——— r
Aracnodactilia	d	Exostosis múltiple	d
Osteopoiquilia	d	Osteogénesis Imperfecta	d
Osteopatía Marmórea	d y — r	Peromelia	——— r
Disostosis cleidocraneana	d	Disostosis mandíbulo-facial	d
Síndrome de Bardet-Biedl	——— r	Deformidad de Sprengel	d
Status dysraphicus (Espina bifida)	d		

d-dominante r-recesivo

Muchos autores se han referido repetidas veces a la predisposición individual de madre e hijo en las génesis de las malformaciones, causada posiblemente por factores exógenos ("Factor de Sensibilidad" **Child**). Este factor también es hereditario **(Koehn)**. Deben mencionarse aquí los trabajos en animales de **Landauer** y **Sturkie** que demuestran las influencias ambientales sobre la predisposición hereditaria. **Landauer** señaló que por factores exógenos puede elevarse la penetrancia de un gene o, por el contrario **(Sturkie)** obtenerse animales normales de familias con vicios hereditarios mediante la disminución de la temperatura de incubación (citados por **Ruebsaamen**).

Al final de este capítulo se mencionarán las alteraciones celulares displasmáticas consideradas como otra causa endógena de las malformaciones y que tienen relación con el mongolismo.

Existen además las **alteraciones amniogénicas** del desarrollo embrional. Según **Gruber** comprenden un 2-6% de todas las

malformaciones. La existencia de tales "lesiones" ha sido probada mediante a) la demostración de las bridas de Simmonart (adherencias del amnios y piel fetal) y b) demostración de un mecanismo de origen explicable **(Schwalbe)** como por ejemplo la amputación de las extremidades por bridas amnióticas.

b) **Factores exógenos.**

Los autores contemporáneos en sus discusiones acerca de la génesis hereditaria o no-hereditaria ocupan una posición de mediana indecisión, sin sobreestimar una u otra parte. En relación con los factores exógenos se mencionan frecuentemente los conceptos "embriopatía" y "fetopatía". Según **Bamatter** se llama embriopatía a la malformación originada en el estado embrional, especialmente durante la organogénesis por agentes exógenos; las fetopatías por el contrario se originarían durante el período fetal, es decir en los períodos de crecimiento fetal y de diferenciación histológica.

Estas fetopatías originadas por factores exógenos son consideradas por *Toendury* como enfermedades fetales, y no las incluye en las malformaciones propiamente tales. Otros autores sin embargo opinan lo contrario, considerando que las fases de desarrollo no tienen límites fijos y que algunos procesos formativos duran hasta el fin de la gestación, y que en malformaciones indudablemente hereditarias (ver tabla de v. *Verschuer*) la fase crítica de la actividad genética se encuentra en pleno período de crecimiento fetal.

Antes de discutir los diversos agentes exógenos, es necesario adelantar el juicio emitido por **Koehn:** No deben aplicarse resultados obtenidos experimentalmente, sin reservas al hombre. Por ejemplo, la relativamente rara incidencia de ciclopías en el hombre y su gran número en el experimento animal hace suponer en primer lugar formas de reacción distintas, intensidades variables y en otros casos, una adición de diversos factores.

A pesar de todo ésto, la importancia fundamental de los experimentos en animales para la teratogénesis humana permanece intacta y por el contrario, ha sido confirmada por amplias observaciones estadísticas.

Pueden resumirse los factores exógenos en forma similar a las fenocopías experimentales:

1.—Hipoxemia.
2.—Deficiencias alimenticias, influencias hormonales, y tóxicas
3.—Infecciones fetales.
4.—Rayos X.

HIPOXEMIA

Como ya se ha señalado anteriormente, el factor hipoxemia es el más importante, caracterizándose por su multiplicidad y la suma de agentes aislados que la constituyen. Presentamos un esquema de los factores considerados como **hipoxemia,** encontrados en publicaciones sobre observaciones anamnésticas de malformaciones. Esta esquematización, sin embargo, no refleja el complejo y verdadero proceso de la coexistencia y enlace de los diversos trastornos, como ocurre por ejemplo con los frecuentes desórdenes de nidación y anomalías placentarias. (Tabla 1).

Esquema de los principales factores derivados de Anoxemia, Resp. Hipoxemia, considerados como predisposición para la génesis de las malformaciones.

FACTORES	OBSERVACIONES	AUTORES
I. — *Trastornos de Nidación*		
1.—Alteraciones difusas del endometrio: a) Edad avanzada (más de 40 años) b) Madres muy jóvenes (16-20 años) rel. poco afectadas. c) Metropatías generales d) Endometritis e) Intentos de abortos, medios anticoncepcionales. f) Partos seguidos, abortos, raspados, multíparas más de 6 (demostración estadística: Buechi en 2610 malformaciones).	Causas frecuentes para a, b y c: Insuficiencia ovárica; a) se considera también como suma de lesiones ováricas condicionada por la edad (lesión displasmática). e) Mayor número de malformaciones en hijos de madres solteras (Estadísticas). f) Trabajo excesivo del endometrio. ¿"Factor Cansancio"?.	Buechi 1950; Klebanow y Hegenauer 1949/51; Grebe y Windorfer 1953; Rubsaamen y Leder, 1955.
2.—Disminución de la cavidad uterina: a) Malformaciones del útero materno (por ej. útero bicornio). b) Tumores, espec. miomas c) Embarazos múltiples d) Estrechez pelviana (raquitismo)	Fuera de vicios de implantación especialmente anomalías placentarias y daños amniogénicos.	Gragert 1933; Panse y Gierlich 1949; Beeretz 1935; Gruber 1938/1955.
3.—Embarazos ectópicos especialmente tubarios.	Mall observó 84% malformaciones fetales en tubarios.	Mall 1908; v. Winkel 1902 Ehrart 1848; Mall, V. Svesko, Grebe y Windorfer 1953; Rubsaamen y Leder, 1955.

FACTORES	OBSERVACIONES	AUTORES
II. — *Anomalías Placentarias*		
a) Placenta previa b) Placenta adherente y accreta	a) Según Greenhill incidencia de malformaciones 3 veces mayor que en normales.	Greenhill 1939; Kampmeier 1927; Ruebsaamen y Leder 1955.
c) Vicios de inserción del cordón umbilical (inserción excéntrica y velamentosa).	c) Considerado como síntoma según Strassmann, el punto de inserción del cordón umbilical corresponde al lugar de implantación primaria del huevo. En def. alimenticias, alteraciones de inserción.	Ruebsaamen y Leder 1955
d) Enfermedades locales de la placenta cerca del punto de inserción del cordón umbilical.	d) Observación: De 20 niños, 6 con anencefalia.	Talbot 1924
III. — *Hemorragias durante las primeras semanas del embarazo.* Aborto inminente con leve desprendimiento de la placenta y trastornos circulatorios.	Con frecuencia frutos mongoloídeos.	Ingalls 1947; Koehn 1952; Catel y Krauspe 1930; Schroeder 1930.
IV. — *Traumatismos* Accidentes por ej.	Trastornos mecánicos de la circulación uterina, acompañados de traumas psíquicos.	Ruebsaamen y Leder 1955; v. Verschuer 1941; Grebe 1949.
VI — *Trastornos vegetativos* a) Traumas psíquicos b) Influencia de la temperatura	Wille fué el primero en sentar una teoría acerca de los trastornos circulatorios uterinos debido a alteraciones vaso-motora.	Wille 1880; Koehn 1952; Mangold 1931
VI. — *Deficiente saturación de O_2 de la sangre materna.* a) Intoxicación por CO b) Vicio cardíaco materno (Fallot) c) Cardiopatía cianótica materna.	a) Hipoxemia por formación de carboxihemoglobina. c) Observación de 2 niños con malformaciones y uno normal, después de cirugía cardíaca materna.	Hallervorder 1949 Olim y Turner 1952 Black-Schaffer 1950

INFECCIONES FETALES

Después de las investigaciones de **Gregg** continuadas por médicos australianos, sobre rubeola y embriopatía, se han considerado como un hecho las influencias virales durante la primera parte del embarazo (durante el 2-3 mes de gravidez) sobre la organogénesis del niño. Existen numerosas publicaciones al respecto: USA (**Reese**, 1944), Chile (**Ortega**, 1949, **Steeger**, 1955), Inglaterra (**Simpson** y **Albough**, 1944), Suiza (**Bourquin**, 1948, **Toendury**, 1952, **Bamatter**, 1948 y **Werthemann**, 1948) por lo cual no entraremos en mayores detalles acerca de los hallazgos comunmente conocidos. Sin embargo merecen mencionarse las investigaciones de **Toendury** según el cual puede explicarse cierta especificidad orgánica y de fase cuando un virus ataca el órgano fetal. **Toendury** observó que la actividad viral destructora es especialmente eficaz en órganos con metabolismo núcleo-proteico intenso, es decir durante las fases de desarrollo embrional más pronunciado. También explica que una misma infección viral afecta diversos órganos en distintos períodos, porque el virus está presente en forma latente y deja de ser pasivo en las fases de intenso desarrollo de los diversos órganos. A este respecto señala el hecho que los ultravirus encuentran en los tejidos embrionales un terreno de cultivo ideal, porque también se componen de substancias núcleo-proteicas y se multiplican fácilmente interfiriendo en su metabolismo.

Los trabajos de **Francois** y **Verriest** (1955) de acuerdo a los publicados por **Swan**, informan que 10-50% de todas las rubeolas maternas durante los tres primeros meses de embarazo terminan en malformaciones. Aparte de la embriopatía rubeolosa ampliamente investigada .existen relativamente pocas publicaciones acerca de otras afecciones virales productoras de malformaciones y muertes intrauterinas precoces, p. ej.: sarampión, varicelas, herpes zoster, influenza, poliomielitis y hepatitis epidémica (**Bourquin, Kaiser**).

Entre las infecciones fetales causantes de alteraciones del desarrollo se cita la tan discutida toxoplasmosis connatal, caracterizada por hidro o microcefalía congénita, pequeños focos de calcificación cerebral, coriorretinitis y ocasionalmente microoftalmia (**Bamatter** 1949, **Calahan**, **Russel** y **Smith** 1945, **Keller** y **Vivell** 1952, **Pratt**, **Thomas** y **Cannon** 1946, **Ariztía** y cols. 1954). Otras infecciones del feto, p. ej. lúes o la muy raras veces encontrada listeriosis (**Reiss**, **Potel**, y **Krebs** 1949) llaman la atención del patólogo por sus alteraciones infecciosas y abortos, y no por posibles malformaciones, aunque ocasionalmente se recuerda una génesis post-infecciosa, generalmente sifilítica, en casos, por ejemplo, de atresias de las vías biliares. Una alteración de las células germinativas de los padres por lúes se niega hoy en día (**de Rudder**).

DEFICIENCIAS ALIMENTICIAS E INFLUENCIAS HORMONALES Y TOXICAS

Análogos a los resultados obtenidos en animales con deficiencias alimenticias (**Warkany** y cols. 1940-1951) son las condiciones observadas por **Klebanow** en prisioneras y refugiados. Observó fuera de las amenorreas típicas de las prisioneras en las mismas enfermas más tarde una incidencia de 4% de malformaciones infantiles. Ya en 1938, **Lenz** y **Geyer** y también **Mangold** en 1931, notaron cierta relación entre la deficiencia alimenticia materna y las malformaciones en el niño. Una casuística presentada por **Schlipp** se refiere entre otros factores especialmente a la deficiencia nutritiva, años de hambruna y evacuación (también **Ivanowsky** en Rusia). **Gillmann, Gilbert** y **Gillmann** obtuvieron idénticos resultados mediante una investigación en sentido inverso: Partieron de mujeres crónicas malnutridas, en parte grávidas, sospechando trastornos del metabolismo proteico y trataron de imitar experimentalmente estas condiciones mediante agentes (azul de trípano) que actúan sobre ese metabolismo. Estos experimentos hechos en ratas dieron una alta incidencia de malformaciones (28%). Desde el punto de vista anatómico (**Stieve**) se explicarían las alteraciones ováricas morfológicas por hambre extrema y traumas psíquicos.

A este mismo capítulo pertenecen también los trastornos hormonales. Corren grave peligro los niños de madres diabéticas pues a pesar de la insulinoterapia tan benéfica para la madre, la letalidad infantil se mantiene en 40% (niños gigantes) y la incidencia de malformaciones en estos niños es de 3-12% (**Kloos, Werthemann, Warkany**). **Martinie - Dousquet** notó malformaciones de las extremidades después de la administración de hormonas sexuales al comienzo de la gestación. **Hodges, Hamilton** y **Keetel** publicaron en 1953 un caso de malformaciones (mongolismo, pie bot, criptorquismo) considerado por los autores como consecuencia del mixedema materno, ya que la misma mujer había dado a luz dos niños malformados y otros dos nacidos muertos.

Suelen actuar como agentes tóxicos también p. ej. el alcohol, la nicotina y la morfina. **De Rudder** opina que este problema no está claro aún y toca el campo del heredo-biólogo. Sin embargo pone en duda la lesión del material germinal por ingestión de alcohol de los padres, basándose en las conclusiones de **Hertwig**.

TRASTORNOS POR RAYOS X

Hasta ahora se le ha dado poca importancia a los trastornos producidos por los rayos X a pesar de haberse encontrado en mujeres embarazadas y tratadas radiológicamente, niños con malformaciones (**Aschenheim** 1920, **Goldstein** y **Murphy** 1929). Por esta razón se han descartado los tratamientos roentgenológicos durante el período de gestación, salvo algunas excepciones.

Sin embargo los trabajos experimentales han arrojado luz sobre este problema. **Henschke** demostró que en cada período

particular del embarazo se necesitan dosis determinadas para provocar malformaciones, correspondiendo dosis menores a embarazos proporcionalmente menores. Además pueden inducirse lesiones hereditarias por rayos X que según **Fick (Hamburgo)** ya se manifiestan en la generación F_1.

Para el hombre podrían llegar a ser una fuente de grave peligro los efectos de la bomba atómica, sobre lo que han informado **Dunhan** y cols. refiriéndose a la explosión del año 1945 en Japón y cuyos resultados recuerdan aquellos de la poliplodía en genética experimental **(Grebe)**. Las alteraciones que pueden producirse por la terapéutica con isótopos son muy excepcionales.

MONGOLISMO

Finalmente se hará mención del aún no resuelto problema del mongolismo. Existen al respecto varias teorías patogenéticas:

1.—Génesis hereditaria **(Penrose, Hanhart)**.

2.—Hipofunción hipofisiaria **(Benda)**.

3.—"Cansancio del desarrollo" **(Burkhardt)**.

4.—Hipoxemia **(Ingalls)**.

5.—Lesión celular displasmática **(Rominger, Windorfer y Hettler)**.

Mientras esta última es la teoría más generalmente aceptada, **Ingalls** considera que el cuadro complejo del mongolismo se debe a la hipoxemia provocada a menudo por hemorragias durante la octava semana del embarazo. A favor de la hipótesis de las alteraciones celulares displasmáticas, habla la edad generalmente más avanzada de las madres. Esta alteración celular displasmática se considera como la suma de múltiples factores X sobre el tejido ovárico hasto el último período premenopáusico y de los factores que actúan como agentes tóxicos sobre el citoplasma cigótico.

Consideramos muy acertada la teoría de **Burkhardt** "Cansancio del desarrollo". Se incluyen en este concepto, tanto los factores endógenos labiles —ya sean de origen edad o herencia (factor sensibilidad)— como también los factores exógenos, en especial las alteraciones de nidación (trastornos hemorrágicos según **Ingalls**). Nos parece importante recordar, y de acuerdo a lo anunciado por **Burkhardt** que el mongolismo se acompaña muchas veces de atresias anales y rectales cuya determinación corresponde al tercer mes embrional porque durante ese mes desaparece la membrana anal, y no a la octava semana de la gestación.

OBSERVACIONES PERSONALES

A. Generalidades

Nuestro material está constituído por las autopsias efectuadas durante los años 1945-1954 inclusive, en el Instituto de

Anatomía Patológica de la Universidad de Concepción. De un total de 5.236 autopsias de todas las edades incluso nacidos muertos, 2.309 corresponden a niños menores de un año de edad, 1.556 de los cuales son recién nacidos (hasta un mes de edad) y nacidos muertos, encontrándose una preponderancia del sexo masculino en estos últimos, base de nuestro trabajo (56% de los niños hasta la edad de un año y 57% de los nacidos muertos y recién nacidos eran de sexo masculino).

La **cifra total de malformaciones** en nuestro material asciende a **4,4% (231 autopsias).** En 112 de éstas (48,5%) la causa inmediata de muerte era la malformación, mientras que en 71 casos (30,7%) sólo se encontró una conexión causal con la muerte y en los 48 casos restantes (20,8%) las malformaciones constituían sólo hallazgos ocasionales o accidentales.

La distribución según edad y sexo de las malformaciones encontradas arrojó en primer lugar una cifra elevada para niños pequeños (87,4% del total, o sea 202 autopsias de niños hasta la edad de un año, de los cuales 65,8% correspondieron a nacidos muertos y recién nacidos y lactantes hasta un mes — 152). La escasa mayor incidencia del sexo masculino (54%) no permite sacar conclusiones debido al número relativamente reducido de nuestro material y a los errores inevitables que resultan del hecho estadísticamente demostrado **(Schwalbe)** y visto en nuestro material, que un mayor número de hombres es sometido a autopsia. La mayoría de las muchas publicaciones presenta resultados estadísticos casi iguales para ambos sexos **(Holst, Pfeiffer, Kloogmann, Gloor y Dous).** Existe sí una notable diferencia entre las malformaciones dobles (por ej. toracófagos) y malformaciones de un solo individuo. En el primer caso la proporción es favorable para el sexo femenino (3:1 según **Schwalbe, v. Haller, Meckel** y **St. Hilaire)** mientras que en el segundo sucede lo contrario aunque existen diferencias según el órgano afectado.

Comparando las malformaciones en un individuo ya sean simples o múltiples encontramos en nuestro material 143 de las primeras y 88 casos múltiples. **Ruebsaamen** y **Leder** (1955) encontraron condiciones similares; de 179 malformaciones en recién nacidos y niños hasta un año de edad, observaron 113 simples y 66 múltiples. La comparación de los estudios anátomopatológicos de nuestro material y el de estos autores es de mucho interés ya que la clase del material de ellos es casi similar al nuestro, y el período de observación es el mismo (1945/54).

Volviendo a la cifra total de nuestra serie de malformaciones (4,4%) consideramos que en realidad este porcentaje es mayor, porque por muy perfecta que sea la técnica de la autopsia suelen escaparse malformaciones menores, p. ej. divertículos de Meckel. **Burkhardt** (1956) se refiere al mismo hecho. Estos 4,4% varían además al comparar en nuestro caso los 202 y los 152 casos de malformaciones con los grupos necropsados correspondientes clasificados por edades. El porcentaje de malformaciones del total de autopsias hechas en niños hasta la edad de un año, asciende al doble de la cifra total, o sea 8,7%

y aún sube a 9,8% para los recién nacidos (hasta 1 mes) y nacidos muertos. Existe escasa literatura al respecto que permite comparar nuestros resultados con otros. Para calcular la incidencia absoluta de las malformaciones deben hacerse comparaciones con estadísticas de nacidos vivos, datos generalmente proporcionados por clínicas obstétricas. **Potter** hace mención del alto porcentaje de malformaciones (15,4%) causadoras de muerte de recién nacidos, basándose en 9.741 necropsias de niños. Nosotros hemos encontrado 7,1% de malformaciones primarias letales en nuestra serie de 1.556 autopsias infantiles, de la misma edad.

Terplan (Buffalo, U. S. A.) presentó a un Congreso en Viena (1955) los resultados de 2.900 autopsias hechas a niños en el período 1936-1955, y constató un aumento de 7,5% a 12,5% de malformaciones de todas clases —especialmente cardíacas— en los últimos años. **Chiari** de Viena (discusión del trabajo de **Terplan)** observa el mismo aumento. Otras estadísticas sobre la **incidencia absoluta** de las malformaciones, provenientes de clínicas obstétricas aprecian resultados similares. En 1939, **Greenhill** (U. S. A.) calculó una incidencia de 0,94% mientras que en publicaciones europeas que cubren este período, se encuentran cuotas un poco más bajas **Ehrat** (Suiza) 0,89% para 1921-1944, **v .Mikulicz-Radecki** (Flensburg, Alemania) 0,75% para 1925-36 y aisladamente otras más elevadas **Hegenauer** y **Klebanow** (Munich, Alemania) 1% para 1917-1940). Todos estos últimos autores constataron un ascenso en los últimos años: **Ehrat** 1,5% (1941-44), **v. Mikulicz-Radecki** 1,12% (1938-45), **Klebanow** y **Hegenauer** 1,5% (1941-47) haciendo responsables de este asunto los efectos de los años de guerra y post-guerra.

En el gráfico Nº 1 presentamos nuestros valores porcentuales para los principales grupos por edades, notándose también una curva ascendente de las malformaciones, para lo cual lógicamente no pueden aducirse las mismas razones válidas que para Europa. Lo mismo sucede con el material de **Terplan** quien opina que la causa de este notable ascenso está aún obscura y deberá ser materia de investigaciones ulteriores. Lo que respecta a nuestra serie, debe señalarse que las autopsias de niños y fetos no mostraron un aumento desproporcionado en el último tiempo, sino que el número ha permanecido casi constante en comparación a años anteriores. El mayor porcentaje de cardiopatías observadas entre 1953 y 1954, que asciende al doble de los años anteriores, podría reflejar en parte el creciente interés clínico, que es consecuencia de las nuevas posibilidades diagnósticas y terapéuticas, pudiendo ser ilusorio —para las cardiopatías, al menos— necesitando comprobación posterior.

Instituto de Anatomía Patológica de la Uni. de Concepción.

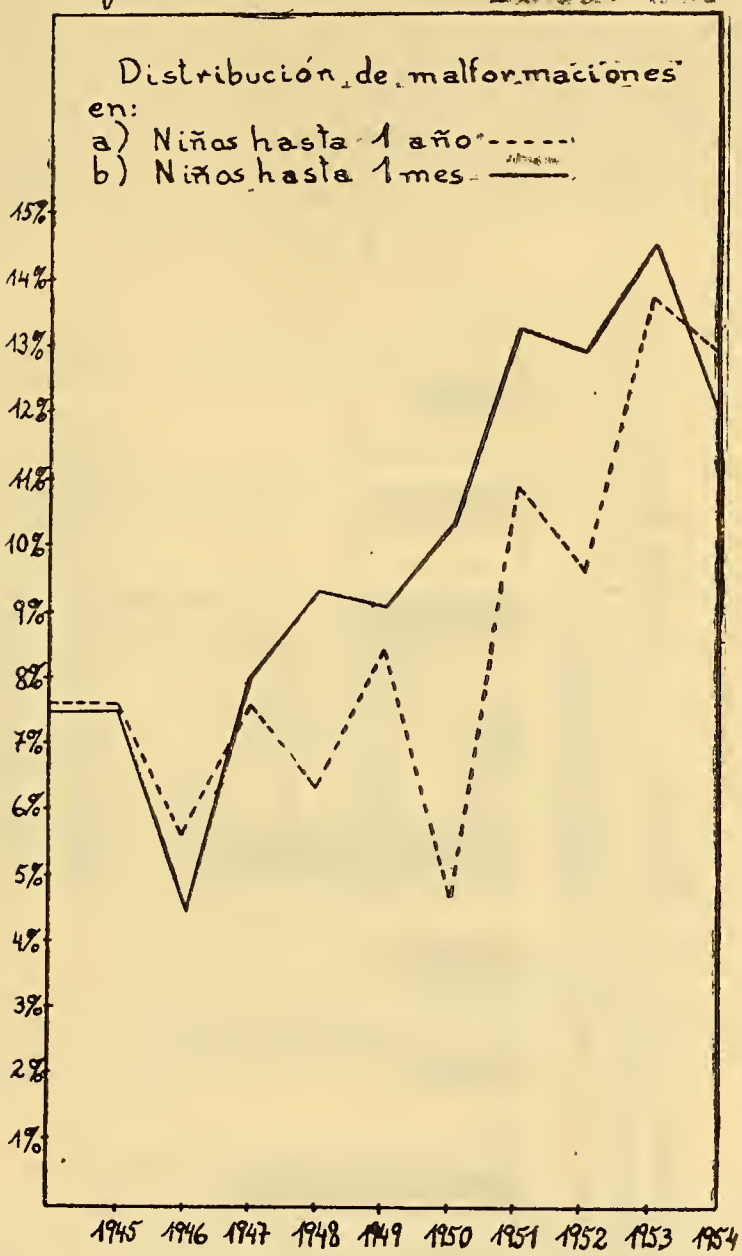


Tabla 1.

B. Detalle de nuestras observaciones

Para abordar el problema de las malformaciones más frecuentes es necesario referirse de nuevo a la diferencia básica entre el material obstétrico y el patológico. Aún que la comparación de estas estadísticas (gráfico 2) pueda parecer poco oportuna, proporciona en forma sencilla y gráfica una visión del material, base patológica y obstétrica, que en parte es diferencial y en parte, suplementario. Naturalmente corresponden a las investigaciones obstétricas, la mayoría de las malformacio-

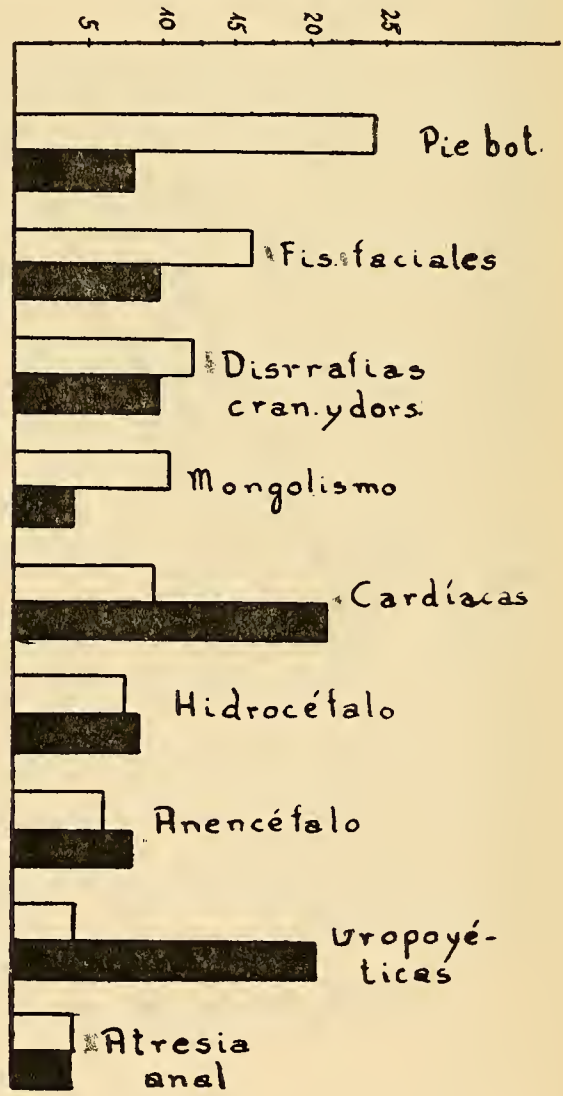
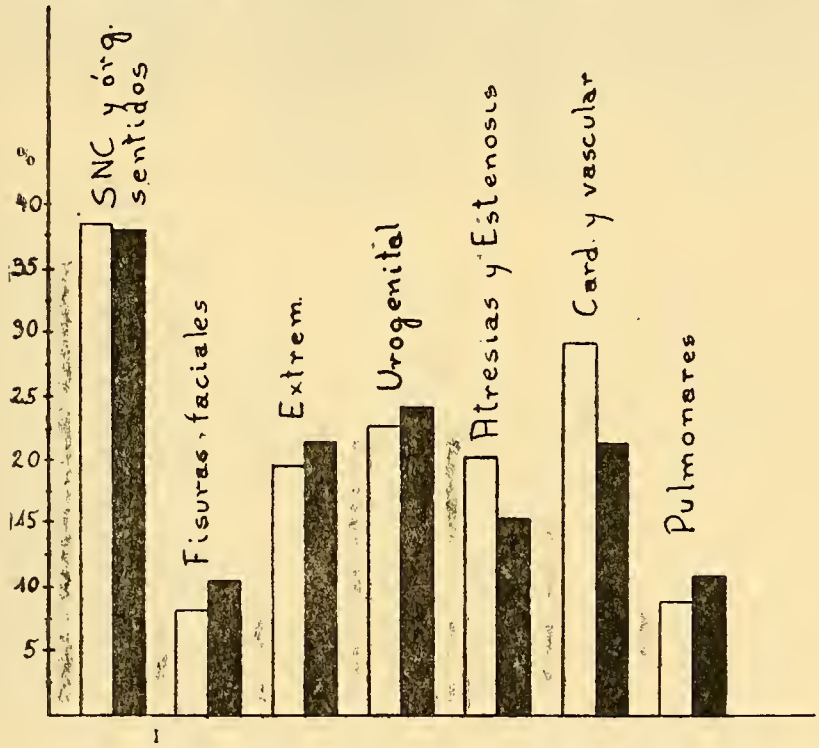


Tabla 2

Porcentajes de principales malformaciones de la Clínica Obstétrica de la U. de Zürich (Erhart) (□) e Instituto de Anatomía Patológica U. de Concepción. (■)

nes exteriores y viables, mientras que las nuestras comprenden sobre todo las malformaciones orgánicas internas y frecuentemente complicadas (malformaciones cardíacas y renales). Un porcentaje casi idéntico de las malformaciones exteriores letales fué encontrado en ambos campos de investigación.

Como se ha dicho más arriba, no fué fácil encontrar un material de autopsias comparable, por lo cual hubo que reducir el nuestro a las 202 malformaciones de niños hasta la edad de un año para poder relacionarlo con la serie de **Ruebsaamen** y **Leder**, que es la más similar a la nuestra.



Comparación de las principales malformaciones de niños hasta 1 año de edad.
Inst. de Anatomía Patológica de las Universidades de Friburgo (Alemania) (▭) y Concepción (Chile) (▬).-

Tabla 3.

La comparación de nuestros valores con aquellos del Instituto Patológico de la Universidad de Friburgo (Alemania) presentados por **Ruebsaamen y Leder** (gráfico 3) sobre las malformaciones más importantes, permite el reconocimiento de una notable aproximación de las cifras correspondientes a muchos sistemas orgánicos (sistema nervioso central y órganos de los

sentidos, extremidades, fisuras faciales y malformaciones urogenitales). Sólo el grupo de las malformaciones cardíacas, las atresias y estenosis están más numerosamente representados en el material de **Ruebsaamen** y **Leder.** Si esta diferencia es casual o depende de momentos geográficos u otros, no puede decidirse basándose en nuestro material relativamente reducido.

Considerando las múltiples dificultades que siempre aparecen al hacer comparaciones entre materiales estadísticos diferentes, clasificaremos el nuestro según el esquema propuesto por **Werthemann** y **Holst** (955 malformaciones, Instituto Patológico de la Universidad de Goettingen), en el cual se resumen primero las malformaciones exteriores por regiones y a continuación las orgánicas internas.

MALFORMACIONES EXTERNAS

Malformaciones craneanas

	Masc.	Fem.	Edad	OBSERVACIONES
1.—*Acrania*				
a) Anencefalia total con acrania total: Un total de 19 casos.	9	10	(—) u horas	Entre estas anencefalias típicas hubo 9 casos de hipoplasias suprarrenales. Combinaciones de malformaciones: 1 con raquisquisis total; 3 raquisquisis cervicales; 4 malformaciones renales; 1 fisura facial; 2 pie bot; 1 malformación cardíaca; 1 de las vías biliares; 1 genital; 1 diafragmática.
b) Acrania parcial (craneoquisis parc. mediana	1		(—)	Combinado con malformación cardíaca.
2.—*Exencefalia*				
1 caso		1	(—)	Fisuras faciales múltiples, adherencias amniógenas demostradas.
3.—*Encéfaloceles* (cráneo bífido)				
4 casos.				
a) Meningoencéfalocele occip.	1	2	(—), 2 días, 20 días	Lugares de predilección; región occipitocervical, línea sagital media. Nuestros meningoencéfaloceles occ. se presentaron 2 con hidrocefalia int. combinada en 1 caso con aplasia del cerebelo. En encéfalocele naso-frontal acompañado por hidrocefalia unilateral y atrofia cerebral unilaeral secundaria.
b) Encéfalocele naso-frontal		1	4 meses	

(—) Significa nacidos muertos.

Malformaciones craneanas

	Masc.	Fem.	Edad	OBSERVACIONES
4.—Grupo de *Ciclopías*				
a) Ciclopía	1		(—)	a) Forma típica con Proboscis
b) Cebocefalia	1		(—)	b) Aproximación de las cavidades orbitales con anoftalmia bilateral, cavidad prosencefálica simple, nariz plana y rudimentaria con abertura en forma de hendidura, fisura palatina.
c) Arrinencefalia	1		(—)	c) Fisura típica del labio superior (falta de hueso intermaxilar), apéndices auriculares, pies bot.
5.—*Hidrocefalia* a) Hidrocefalia interna: 19 casos.	9	10	12 (—) u horas 5 x meses; 2 mayores de un año.	Combinación de malformaciones: 2 fisuras faciales, 2 atresias anales, 2 pie bot, 1 distrafia lumbar, 1 micrognacia, 1 aplasia renal bilateral.
b) Hidrocefalia externa: 1 caso.	1		5 meses	b) Hipoplasia cerebral (hemisferios del porte de castañas).
6.—*Microcefalias* 2 casos	1	1	1 (—); 1 x 5 meses	Uno combinado con riñón en forma de herradura.
7.—*Malformaciones de las circonvoluciones cerebrales y leptomeninges.*				
a) Microgirias: 3 casos	1	2	1 (—); 8 días 4 meses	Estos seis casos estaban combinados con otras malformaciones orgánicas.
b) Malformaciones vasc. leptomeníngeas: 3 casos.	2	1	(—)	

Malformaciones de la columna vertebral

	Nº casos	Mas.	Fem.	Edad	OBSERVACIONES
1.—*Raquisquisis: 4 casos*	4				
a) Cráneo-raquiquisis total			1	(—)	Todos con acrania simultánea, 1 con hidronefrosis derecha.
b) Raquisquisis cervical parcial (véase también Acrania y Anencefalia).		2	1	(—)	
2.—*Espina bífida*					
(Espina bífida quística)	9				
a) Meningocele lumbo- sacral		1	2	(—)	Bajo este concepto se incluyen todas las disrafias dorsales herniosas. Combinación de malformaciones: 1 hidrocefalia (craneotomía ¿Defecto de Arnold-Chiari?), extremidades, fisura facial, malformaciones renales.
b) Meningomieloceles: lumbosacral		2	4	hasta 1½ mes	
3.—*Espina bífida oculta*					
Insuficientes observaciones; según Lenz y v. Verschuer 10-17% de los adultos.	3	1	2	hasta 5 meses	2 con malformaciones múltiples: Pie bot y mano zamba bilateral, 1 caso con malformaciones uropoyéticas graves, malformaciones pulmonares.
4.—*Fístula sacral congénita*	1	1		horas	Hipoplasia renal bilateral y malformaciones de las extremidades como combinación.

Malformaciones de la cara

	Masc.	Fem.	Edad	OBSERVACIONES
1.—*Labio leporino:* 16 casos			.....	
Formas especiales:	1		.....	
1) Simple			1 año.	
b) unilateral izq.				Faltan generalmente datos sobre extensión y posición respecto al vomer. Combinación de malformaciones: 5 malformaciones letales primarias complejas.
unilateral der.				
b) bilateral.		3	Entre los niños con labios lep. simple y complicado, eran sólo 2 mayores de 1 año.	
2) Combinados con Fisura Palatina	1			
	1			Principales malformaciones concomitantes: 10 malformaciones de las extremidades, 4 cardíacas, 4 del SNC, 1 mongolismo.
a) unilateral izq.	4			
unilateral der.	1			
b) bilaterales.	2	4		
2.—*Fisuras palatinas aisladas* 6 casos.	2	4	(—) horas hasta 1 días	1 con anencefalia, véase también más arriba. 1 cebocefalia, 1 espina bífida quística, 2 hidrocefalias.
3.—*Fisuras mediana complicada falsa del labio superior.* (Falta de hueso intermoxilar y septum narium).	1		(—)	Clasificación bajo arrinencefalia.
4.—*Micrognacia:* 3casos (Otocefalia)	1	2	(—)	Combinados con malformaciones de las orejas y esqueleto; uno con hidrocefalia.

Malformaciones del tronco

	Masc.	Fem.	Edad	OBSERVACIONES
1.—*Malformaciones costales:* 3 casos (Aplasias y sinequias). Falta observación.	2	1	(—) hasta 12 días	2 con malformaciones cardíacas, 1 con micrognacia.
2.—*Malformaciones del cinturón escapular:* 2 casos				
Aplasia parcial de ambas clavículas con estrechamiento del cinturón escapular.	1	1	(—)	Cleidodisostosis combinada en ambos casos con extensas malformaciones del esqueleto. 1 x riñón en forma de herradura.
3.—*Roturas y fisuras de la pared abdominal:* 3 casos				
a) Esquizosoma	1		(—)	a) con aplasia renal izq. atresia anal, pseudohermafroditismo, soldadura de las extremidades por bridas amnióticas.
b) Eventración abdominal	1		(—)	b) Atresia anal, malformaciones renales.
c) Ectopía cordis	1		(—)	c) Hexodactilia inferior izq.
Apéndice: Malformaciones dobles				
Toracópago		1	(—)	Faltan datos exactos (Museo).

Malformaciones del polo caudal

	Masc.	Fem.	Edad	OBSERVACIONES
1.—*Atresias anales y rectales:* 10 casos				
a) Atresia anal: 7 casos	6	1	(—) hasta 5 días	5 malformaciones renales, 4 de las extremidades, 2 genitales, 2 esofágicas, 1 con mongolismo y 1 con atresia sigmoídea.
b) Atresia anal y rectal: 3 casos	3			
2.—*Sirenas y sirenoides:* Faltan				

Malformaciones de las extremidades

	Masc.	Fem.	Edad	OBSERVACIONES
1.—*Pie bot:* 19 casos				
a) izquierdo	3		(—) hasta 1 año	En 1 pie bolt bilateral, al mismo tiempo membranas interdigitales de las manos.
b) derecho	1			
c) bilateral	8	7		Otras combinaciones: vea nota.
2.—*Manos zambas* respectivamente, combinación con pie bot: 3 casos		3	(—) y 5 meses	1 combinado con espina bífida oculta, 1 con malformaciones cardíacas y genitales.

Malformaciones de las extremidades

	Mano	Pie	Masc.	Fem.	Edad	OBSERVACIONES
3.—*Falta o defecto del radio:* 3 casos						
a) Falta completa izq.				1	(—)	En los 3, combinación con malformaciones múltiples.
b) Falta completa bilateral			1			
c) Desarrollo defectuoso der.				1		
4.—*Hiperdactilia (Hexodactilia):* 7 casos						
a) derecha	2					
b) izquierda	2	1	3	4		En 1 caso las 4 extremidades afectadas.
c) bilateral	2	1				
5.—*Hipodactilia:* 4 casos						
a) derecha	1		2	2		
b) izquierda	1					En 1 caso las 4 extremidades afectadas.
c) bilateral	2	1				
6.—*Luxación congénita de la cadera*						
2 casos (Falta observación)						Ambos casos de malf. múltiples.
a) derecha			1	1		
7.—*Enfermedades Sistematizadas:* 7 casos						
a) Osteogénesis Imperfecta			1	1	(—) 2 días	
b) Condrodistrofia fetal			2	3	(—) hasta 2 días	

NOTA: En total 44 malformaciones de las extremidades, de ellas 10 simples y 34 múltiples. Como malformaciones concomitantes: 12 malformaciones renales, 11 SNC, 3 de los órganos de los sentidos, 10 fisuras faciales, 7 cardíacas, 4 atresias anales, 3 atresias esofágicas.

(—) Significa nacidos muertos.

MALFORMACIONES DEL SNC

Entre las malformaciones exteriores, las del sistema nervioso central son las más interesantes para el patólogo, y a ellas nos referiremos en detalle. Es éste el grupo más numeroso porque bajo este concepto se comprende una multiplicidad de anomalías originadas —como ha sido demostrado también experimentalmente— por agentes nocivos, que actúan sobre los blastemas de las regiones craneal y dorsal que son las más sensibles a la hipoxemia.

Según **Nevinny-Stickel** y **Lechtenberg** (1955) éstas han sido siempre las malformaciones más frecuentes; **Holst** (1937) observó entre 955 malformaciones de todas clases (Instituto de Patología de Goettingen) 416 alteraciones del desarrollo primitivo (raquisquisis y craneoquisis). Los resultados de **Ruebsaamen** y **Leder** como también los nuestros (38% aproximadamente) de las malformaciones del sistema nervioso central y órganos de los sentidos, han sido mencionados más arriba.

La ginecotropía generalmente reconocida **(Schwalbe, Mueller, Giordano, Penrose, Potter** y **Holst)**, en especial en lo que respecta a las anencefalias y demás malformaciones de la región craneana, no fué observada por nosotros sino que encontramos una distribución pareja por sexo.

Si se considera con **Bredt**, que las malformaciones son condiciones terminales de experimentos naturales, esto sería cierto en especial para las malformaciones del SNC **(Ernst, Schwalbe, Kernmauer, Marchand** y **Monakow**, etc.), y para el grupo de las ciclopías. Estas malformaciones han inducido a varios autores ya durante la primera mitad del siglo pasado a clasificarlas en "series teratológicas" **(Vrolik, G. St. Hilaire). Bock** las sistematizó en la siguiente forma: arrinoencefalia —cebocefalia— etmocefalia (ya existe Proboscis) —ciclopía incompleta (aún duplicidad de partes del ojo)— ciclopía completa. Una variación de estas series teratológicas antiguas es la moderna descripción de las malformaciones del SNC basada en la génesis formal, presentada por **Ostertag** (1956).

Según *Ostertag* son dos los factores más importantes en las malformaciones del sistema nervioso central: Primero, la temprana fase de determinación teratogenética, es decir la segunda - tercera semana embrional para las malformaciones arráficas básicas, y segundo, la localización del comienzo del cierre del surco neural, o sea al medio del surco neural a la altura aproximada de la columna dorsal inferior.

De ahí pueden explicarse fácilmente las alteraciones por defectos primarios de cierre, es decir arrafias que parten de un tubo neural aún abierto: Craneoquisis y raquisquisis totales y parciales. Ejemplos típicos son las anencefalias con disrafias cervicales continuas y en especial el caso de una craneoraquisquisis total observada por nosotros. Convincentes son también los datos de *Holst* que menciona entre 177 anencefalias, 150 casos de raquisquisis complicadas.

Estos procesos primarios se transforman en secundarios en forma continua (transformación del tubo neural en médula espinal después del desprendimiento completo del ectoderma), y pueden apreciarse entonces las alteraciones secundarias del cierre.

Entre los trastornos del desarrollo del tubo neural cerrado, incluye *Ostertag* ciertos casos de anencefalia, especialmente la meroanencefalia, exencefalia (reabsorción del esbozo cerebral hipoplásico) debiendo mencionarse también las encéfalo-

celes. También las complejas alteraciones de la región craneana se consideran como malformaciones del tubo neural cerrado. Según ésto, la ciclopía pura significaría una persistencia del prosencéfalo, mientras que la arrinoencefalia pertenecería a la fase cerebral terminal (diferenciación de las 5 partes cerebrales), caracterizándose por una división incompleta o ausente del telencéfalo. Entre ambas está la raras veces vista cebocefalia observada por nosotros.

Otras disrafias dorsales pertenecen a fases transitorias entre el desarrollo blastogenético y organogenético del tubo neural mientras que la hidrocefalia disráfica se origina en la organogénesis. Podría interpretarse de acuerdo a *Chiari* la patogénesis de la frecuente combinación de espina bífida quística, hidrocefalia disráfica con desplazamiento típico del cerebelo, el llamado "Defecto de Arnold-Chiari", como interferencia de estas fases. *Holst, Russel* y *Potter* confirman la frecuencia de este complejo. Sin embargo la interpretación etiológica de estos autores difiere de la teoría arriba mencionada. Ellos consideran el desplazamiento cerebeloso como una malformación inhibidora equivalente a la espina bífida, asignándole un papel secundario a la hidrocefalia. Nosotros observamos sólo un caso de hidrocefalia acompañada de espina bífida quística, no pudiendo constatar el desplazamiento cerebeloso por haberse practicado una craneotomía.

Finalmente se atribuyen a los períodos posteriores de la morfogénesis e histiogénesis alteraciones de diferenciación más finas, como por ejemplo microformas de disrafia y agirias, hipogirias, y otras alteraciones circunscritas de la migración. Interesante es la clasificación de las enfermedades sistemáticas centrales basada en terreno disráfico, según las tendencias hiper- o hipoplásticas blastematosas, p. ej. por un lado de la esclerosis cerebral tuberosa y enfermedad de Recklinghausen, y por otro del síndrome de Friedreich como enfermedad sistemática degenerativa progresiva hipoplástica.

Estrechamente asociada a la génesis formal se encuentra el problema de las malformaciones correlativas y complejas; éstas son generalmente malformaciones armónicas cuyas distintas fases de desarrollo pueden determinarse en forma deductiva. Además existe en estos casos una dependencia causal-genética de las diversas características, representando el grado más alto el "complejo de anomalía" **(Guenther)** caracterizado por más de dos componentes correlativos. **Guenther** (1949) menciona 30 de estos complejos de anomalía en su trabajo muy detallado.

¿Cuáles son las combinaciones de malformaciones —ya sean correlativas a complejas— observadas en nuestra serie?

La conocida coincidencia de malformaciones centrales y de las extremidades fué encontrada por nosotros en forma de pie bot en anencefalias, hidrocefalias y espina bífida, aunque no tan frecuentemente como lo mencionan otros autores **(Potter, Bessel-Hagen, Gruenberg).** Observamos la misma combinación en casos de arrinoencefalia y encefaloceles, pero no la polidactilia simétrica de los casos de **Gruenberg** y **Holst.** Como en casi todas las malformaciones simples enumeradas más arriba, incluyendo la anencefalia **(Giordano)** se ha demostrado una génesis hereditaria, era fácil llegar también a explicar endógenamente las malformaciones complejas como polifenia de los genes **(Werthemann).** Algunos autores —sin pronunciarse por la teoría endógena o la exógena— creen en una detención del desarrollo embrional en ciertas fases, es decir malformaciones inhibidoras **(Boehm),** respectivamente estado disráfico **(Curtius y Lorenz),** mientras que **Ostertag** y **Sell** por otro lado basándose en investigaciones histológicas (alteraciones de la inervación precoz y vascularización), opinan que se trata de una dependencia directa del llamado pie bot neurogénico de alteraciones

centrales superiores (mielodisplasias, espina bífica). Como nota marginal, mencionaremos los raros casos de contracciones mecánicas **(Debrunner)** a raíz de enfermedades amniósticas o estrechez uterina.

Notable es la frecuencia concomitancia de fisuras faciales en hidrocefalias, anencefalias y encéfaloceles **(Gruenberg, Schwalbe, Kundrat, Haymann)**. En nuestras malformaciones del SNC existen observaciones similares, aunque no tan frecuentes en nuestras anencefalias y encéfaloceles. De interés histórico es la explicación dada por **Ahlfeld** (1882) del ensanchamiento de la base del cráneo que se encuentra aquí y en la que basó la ausencia de la unión entre el frontal y el maxilar. Más tarde se habló de un esbozo cerebral defectuoso **(Haymann)** lo alteración de segmentos primitivos **(Kernmauner)** y finalmente más y más autores hablan del estado disráfico, es decir de malformaciones inhibidoras iguales. Sin duda y especialmente en las fisuras craneanas complicadas han sido demostradas con relativa frecuencia adherencias amnióticas. Esto sucedió en nuestro caso de exencefalia. **Werthemann, Gruber, Cruveilhier**, etc., relatan casos similares.

Para pasar a las alteraciones concomitantes de los órganos internos se mencionarán en primer lugar las renales. Ya en 1914 **Motzfeld** señaló estas relaciones porque encontró en la mitad de sus anencefalias, hidronefrosis congénitas. **Ostertag** habla de la "monstruosa frecuencia de malformaciones renales y uretrales en los trastornos disráficos hereditarios" (1939). Posteriormente se refiere a las displasias renales en los equivalentes disráficos del cerebro y médula espinal (1954), considerando en el mismo trabajo y en igual forma las fenocopías no hereditarias.

También nosotros observamos tan sólo entre nuestras anencefalias cuatro malformaciones renales concomitantes, dos casos de hidronefrosis unilateral y dos de riñones hipoplásticos. Extraña fué la presencia de condiciones ureterales disontogenéticas en todos los casos, mencionada anteriormente por **Motzfeld** con respecto a sus casos de anencefalia.

Entre las restantes malformaciones del SNC incluso de los órganos de los sentidos de nuestra serie, hubo otros siete casos de displasia renal. Uno de éstos —un nacido muerto de sexo masculino con hidrocefalia y espina bífida quística lumbar— se distinguió por la gravedad de los trastornos: una aplasia renal bilateral con vejiga hipoplásica y fusión de ambas suprarrenales (AN 244/54).

Dos de los casos mencionados más arriba merecen especial consideración por sus múltiples malformaciones complejas en presencia de un componente renal quístico. Ya en 1903, **Luyken** estableció en una tabla el paralelismo más que causal de riñones quísticos y encéfaloceles, hidrocefalias y otras alteraciones centrales y al mismo tiempo polidactilias, labios leporinos simples y complicados, malformaciones genitales y la degeneración quística de otros órganos. Más tarde **Gruber** reconoció el complejo acoplamiento de ciertas alteraciones centrales generalmente en

encéfaloceles con alteraciones poliquísticas de los órganos internos parenquimatosos, a las que se unen muy a menudo polidactilias y malformaciones oculares y genitales **(Valentín)**, simbolizadas por el término "Disencefalia-esplacnoquística-disfalángica-disóptica-disgenital". **Guenther** no sólo hace objeción al largo e incomodidad del término, sino que también a la injusticia substantivación del compromiso cerebral, que debe considerarse como síntoma equivalente a este "complejo de Gruber". La asociación de ideas de este concepto con la enfermedad de Hippel-Lindau ya fué exteriorizada por **Gruber** y otros autores **(Giordano, Ostertag)** y se ha aplicado también para otros cuadros un poco distintos. **Ostertag** aún hace reflexiones si las malformaciones no viables del complejo de Gruber podrían representar un factor letal en la enfermedad de Lindau.

Encontramos rasgos parecidos a la enfermedad de Lindau en una malformación compleja no viable que quizás podría servir para corroborar la hipótesis de **Ostertag:**

AN 361/54.—Se trata de un prematuro de sexo femenino que murió poco después de nacer con las siguientes malformaciones: Marcada teleangiectasia localizada de las leptomeninges de ambos hemisferios, pulmones quísticos, riñón derecho poliquístico, aplasia total del riñón izquierdo, del uréter y trompa izquierda, útero unicórneo derecho, hipoplasia vesical, aplasia del lóbulo tiroídeo izquierdo, defecto auricular del corazón.

Sin relación con la enfermedad de Lindau, pero con una reminicencia del complejo de Gruber, tenemos la siguiente observación que confirma al mismo tiempo los datos de **Luyken** sobre la unión de ciertas malformaciones:

AN 281/54.—Prematuro de un día de edad con las siguientes malformaciones: Hexodactilia izquierda, labio leporino complicado bilateral. Catarata del ojo derecho. Riñones poliquísticos, lobulación pulmonar atípica. Hiperplasia de los pequeños labios vulvares.

No pueden analizarse aquí en forma detallada estos dos casos de malformaciones múltiples que seguramente no se identificarían como armónicos. Sólo daremos algunos datos que en algo pueden contribuir a la explicación de estos complejos. Según lo establecido por **Wolff** y **Donat** en un 66% de los casos de angiomatosis del sistema nervioso central debe contarse con malformaciones renales. Tal como **Guenther** cree en una displasia mesodérmica especial para el complejo de Gruber, **Giordano** habla de una alteración harmatosa del mesenquima. El paralelismo de los procesos de desarrollo hipertrófico, excesivos y defectuosos podría ser la expresión de un desequilibrio de las correlaciones normales del desarrollo de todas clases de tejido, producido por una maldiferenciación del mesenquima. Interesante es el hecho que **Kalbfleisch** haya demostrado mediante investigaciones histológicas una hipoplasia vascular en riñones quísticos congénitos. Finalmente nuestras dos propias observaciones recuerdan aquellas hechas por **Boehmig** sobre malformaciones vasculares en frutos unilateralmente malformados, que sin embargo necesitan ulteriores investigaciones anatómicas.

En nuestra pequeña serie de encéfaloceles hubo típicas malformaciones cerebrales concomitantes. Entre cuatro casos

observamos tres con hidrocefalia interna, uno de ellos acompañado por una aplasia cerebelosa. El mismo cuadro fué descrito por **Ernst.** Notable fué también la autopsia de un lactante del sexo femenino de cuatro meses de edad con hidrocefalia interna unilateral (¿condicionada por cierre del agujero de Monroe?) con atrofia secundaria de este hemisferio; el encéfalocele estaba en posición naso-frontal. **Ernst** relata un caso paralelo. La hidrocefalia que con tanta frecuencia acompaña estas malformaciones, representa la base de la explicación más antigua de las hernias cerebrales, la teoría hidrocefálica **(Morgagni, v. Haller);** posteriormente sin embargo se le dió importancia sólo secundaria a la hidrocefalia en el desarrollo de estas alteraciones **(Ernst).** Hoy en día, generalmente se atribuyen las diversas alteraciones cerebrales a épocas definidas del desarrollo dentro del estado disráfico.

COMPLEJOS DE MALFORMACIONES DEL ESQUELETO

En el esqueleto se conocen también complejos de anomalías, dades sistemáticas" **(Gruber)** una condrodistrofia fetal. Durante un período de 10 años observamos cinco niños casi todos nacidos muertos (edad máxima 2 días) y dos casos de osteogénesis imperfecta. **Gruber** señala condiciones semejantes. **Potter** observó 8 condrodistrofias en contra de 1 osteogénesis imperfecta en el mismo grupo. Se distinguen tres formas de condrodistrofia fetal: la hiperplástica, la hipoplástica y la malácica. Esta última según **Potter** es extremadamente rara, sólo se ha descrito un solo caso **(Kaufmann).** La más frecuente es la hipoplástica, sin embargo **Frangenheim** llama especial atención al hecho que una distinción entre la forma hiperplástica y la hipoplástica es muy difícil de hacer tanto "in praxi" como microscópicamente, porque en un mismo individuo puede haber mezcla y transición de las dos formas. Pudimos corroborar también la pareja distribución por sexo anotada por **Gruber.** Sin embargo no logramos encontrar indicios anamnésticos de factores hereditarios en nuestros casos; **von Verschuer** contempla fuera de un proceso hereditario dominante, y en parte recesivo una génesis exógena. Nuestras observaciones —2 casos de hidroamnios entre 5 condrodistrofias— y las de **Meisgeier** parecidas a las nuestras —3 hidroamnios entre 7 condrodistrofias— podrían servir de base para la teoría amniogénica de **Jansen;** creemos reconocer sin embargo más bien una enfermedad amniógena equivalente, de acuerdo a la interpretación moderna de **v. Mikulizc-Radecki** del hidroamnios que en un 40% acompaña las anencefalias.

Como ya se ha mencionado, la rara osteogénesis imperfecta estuvo representada por dos casos en nuestro material. Estos casos fueron presentados en detalle por **Jiménez** y **Norris** a la Sociedad de Pediatría con fecha 20-X-1954. Se trataba de dos

casos no viables del tipo Vrolik, sin origen endógeno-familiar reconocible. Según **Catel** podría tratarse de una mutación espontánea, herencia no aparente por la muerte precoz del afectado.

Weyers en 1953 descubrió una disostosis-facial como hexodactilia simétrica con fisuras máxilo-palatinas preferentemente izquierdas con frecuencia concomitancia de anomalías dentarias. En el mismo año hicimos la autopsia de una niña nacida muerta (AN 391/53), que aparte de una tetrahexodactilia mostró labio leporino bilateral complicado con formación dentaria precoz del lado izquierdo, microtalmia con catarata del ojo derecho y vagina y útero dobles.

Al grupo de las dicranio- disfalangias pertenece también la siguiente observación. Definida exactamente sería una acrocéfalosindactilia **(Apert)** por sus características en forma de sindactilias simétricas y sinostosis prematura de las suturas craneanas. En la mayoría de los casos es la sutura frontoparietal y ocasionalmente también la sagital **(Catel)** la afectada, de manera que resulta una turricefalía típica en el primero y una deformidad craneana en forma de quilla, una escafocefalía en el segundo caso. De este último se trata nuestra observación:

AN 289/52.—Prematuro masculino, nacido muerto con las siguientes anomalías: Tetrasindactilia, megacefalia (escafocefalía) por sinostosis prematura de la sutura sagital, luxación de la cadera derecha, riñón en forma de herradura, lobulación pulmonar atípica, válvula pulmonar estenótica, bicuspídea.

Notables en nuestro caso son las anomalías internas concomitantes. Hasta ahora han sido descritas anomalías facultativas concomitantes muy variadas que afectan, fuera del esqueleto y sistema nervioso central (escoliosis de la columna vertebral) luxaciones del hombro y caderas, anquilosis de los codos, malformaciones maxilares y palatinas, anomalías de los ojos y disrrafias dorsales) también la región anal y genital. Sin embargo se trataba generalmente de observaciones clínicas, en las cuales el diagnóstico de las anomalías sin importantes alteraciones funcionales, era muy difícil o casi imposible de hacer. De todos modos nuestro caso da lugar a que en el futuro se piense en trastornos internos acoplados, complicando al mismo tiempo las consideraciones patogenéticas. La mayoría de los autores, incluso **Apert**, rechaza la génesis hereditaria, aunque según **Guenther** y **Catel** existirían ciertas influencias endógenas. Ambos autores acentúan además la posibilidad de una lesión germinal exógena precoz, que según **Guenther** podría afectar a un complejo mesenquimático primitivo durante las primeras 2-3 semanas embrionales. Esta tesis incluye hasta la más notoria de las alteraciones internas observadas por nosotros, el riñón en forma de herradura, si con **Gruber** y **Kratzeisen** se considera como causa el trastorno primario de las condiciones de espacio del mesénquima caudal. Aunque aquí no podemos entrar en mayores detalles, nuestro caso demuestra la deficiencia de dos teorías antiguas: Ni la teoría amniógena ni la de **Babes** quien cree en un centro trófico (¿hipófisis?) cuya lesión en las primeras

fases embrionales sería responsable de las malformaciones de las cuatro extremidades y de la cara, explican las alteraciones internas en forma satisfactoria.

Anotamos dos casos de cleido-disostosis en nuestra serie. Ambos eran malformaciones múltiples y el desarrollo defectuoso simétrico de las clavículas se presentó acompañado de más o menos graves malformaciones esqueléticas y en un caso por un riñón en forma de herradura:

AN 145/52.—Prematuro macerado, nacido muerto, de sexo femenino, con malformaciones disostósicas múltiples: Hipoplasia de ambas clavículas, con disminución del contorno escapular, escoliosis de la columna dorsal, sinostosis de la columna cervical, fisura palatina, pies y manos zambos bilaterales.

AN 306/49.—Prematuro, nacido muerto, de sexo masculino, con hipoplasia de las clavículas, aplasia bilateral del radio con manos zambas secundarias y riñón en forma de herradura. Se hace mención especial de la disminución del contorno escapular.

Muchas veces se ha descrito la cleido-disostosis como parte de la disostosis cleido-craneana hereditaria familiar, basada en una falta de energía de desarrollo de los centros osteogénicos. **Husler** señala que fuera del hueso conjuntival puede asociarse también el resto del esqueleto, por lo que **Haneda** propone el nombre generalizador "Disostosis generalisata". Ni siquiera la deformación de los huesos craneanos se encuentra siempre en forma obligada, lo que demuestran los casos de **Liebenam** y **Carpenter-Langmead.** Sin embargo nos parece imposible clasificar nuestras malformaciones en esta categoría, porque en el primero de nuestros casos hubo una asociación de trastornos hipo- e hiperplásicos (sinostosis de la columna cervical), mientras que la disostosis cleido-craneana se manifestó solamente en forma hipoplástica. Si se toman en consideración, fuera de nuestras investigaciones genéticas negativas, las de **Schinz,** quien en los casos de cleido-disostosis aislados, tampoco encontró puntos de referencia familiares en contraste a la acentuada heredabilidad de las otras formas puras, parece justificado hacer una delimitación entre las disostosis cleidocraneanas típicas hereditarias y las abortivas, de probables causas exógenas. A favor de esta suposición habla, en nuestros casos, la presencia de factores de trastorno exógeno, en ambas historias maternas (placenta previa).

Finalmente vimos un caso de anomalía de Kuemmel en una niña prematura (AN 405/49) con hipoplasia del radio derecho, labio leporino bilateral complicado y divertículo de Meckel concomitante. Es interesante señalar que también en este caso la historia clínica de la madre anota una placenta previa.

Por su rareza, haremos mención también de un caso de enfermedad de Hand-Schueller-Christian (según **Muzzo-Pons** se conocen sólo alrededor de 100 casos) a pesar de que su génesis teratológica es aceptada sólo condicionalmente. Mientras las restantes tesaurismosis se consideran como malformaciones químicas por factores endógenos, la enfermedad de Hand-Schueller-Christian sería según algunos autores una disfunción celular primaria con almacenamiento secundario de lipoides, aún según

Glanzmann, una variedad de una retículo-endoteliosis infecciosa (enfermedad de Abt-Letterer-Siwe). Nosotros suponemos, sin embargo, de acuerdo a **Buerger** y **Muzzo-Pons** (este último publicó recientemente tres casos en Chile) que se trata de un trastorno congénito del metabolismo lipoídeo con reacción hiperplásica secundaria del sistema retículo-endotelial, especialmente si se considera que en nuestro caso también encontramos una pelvis renal doble. Según **Andersen** esta anomalía insignificante se caracteriza por su aparición hereditaria y puede considerarse como micromanifestación de una predisposición a la duplicidad. Por supuesto no puede desecharse la objeción que se trata de un hallazgo casual mientras no existen más amplias observaciones al respecto.

Como en nuestro caso sólo disponíamos de datos anátomopatológicos, no pudo comprobarse la existencia de una diabetes insípida (no se examinó la hipófisis), encontrándose lo siguiente:

AN 491/48.—Niña de 3 años 10 meses de edad, presentó un estado caquéctico, exoftalmia, cráneo geográfico con numerosos focos granulomatosos y extensas infiltraciones grasosas. La afección del esqueleto de las extremidades fué diagnosticada radiológicamente. Además se encontraron tumefacción de los ganglios linfáticos e histológicamente afección del sistema retículo-endotelial hepático. Pelvis renal derecha doble.

Con esto cerramos este capítulo de las malformaciones exteriores. Las tablas que se presentan a continuación contienen las malformaciones internas encontradas durante el mismo período de 10 años. Generalmente se han clasificado en series, según su participación numérica dentro de nuestras malformaciones generales. Se discuten además los grupos más importantes.

MALFORMACIONES DE LOS ORGANOS INTERNOS

Malformaciones cardíacas

A. — MALFORMACIONES DEL BULBO Y TRONCO

	Nº casos	Masc.	Fem.	EDAD	a. o. a	a. o. c	c. B. a	c. B. c	OBSERVACIONES GENERALES
1.—*Tronco arterioso común:*									
a) Forma legítima. (Todos con 3 válvulas semi lunares).	4	1	3	(—) 1 día 15 días 9½ meses	? ?		? ? falta falta		1. Tipo I según *Collet y Edwards*. Defecto del septo interventricular, tronco cabalgante con endocarditis fetal, arco aórtico derecho; teleangiectasias leptomeníngeas. arco aórtico derecha telengectasia leptomeníngea. 2. Tipo I según *Collett y Edwards*. Corazón univentricular biauricular, tronco al lado derecha. 3. Tipo III según *Collet y Edwards*, corazón univentricular biauricular, tronco al lado derecho con endocarditis fetal; mitral y ventrículo izq. hipoplástico, coronaria única ectópica. 4. Tipo II según *Collet y Edwards*, corazón univentricular, biauricular, dextrocardia, hipoplasia mitral.
b) Pseudo-tronco	2	2		1 día 7 días	2		2		1. Defecto concomitante del septo interventricular. 2. Al mismo tiempo corazón univentricular, biauricular y atresia mitral.
2.—*Estenosis arteriales:*									
a) Estenosis pulmonar pura.	2	1	1	(—) 2½ meses	1 ?		1 1		1. Estenosis en la región valvular (bícusp). Con múltiples otras malformaciones, orgánicas. 2. Estenosis en la región del conca.

NOTA:

a o = agujero oval
c B — conducto Botal
a = abierto

c = cerrado
(—) = nacido muerto

Malformaciones cardíacas

A. — MALFORMACIONES DEL BULBO Y TRONCO

(CONTINUACION)

	Nº casos	Masc.	Fem.	EDAD	a. o. a	a. o. c	c. B. a	c. B. c	OBSERVACIONES
b) Fallot	8	5	3	2 (—) 1 día 2 x ½ mes 1 mes 3 meses 1 año	6 2?		3 2 ?	3	En 5 casos la válvula pulmonar mostró sólo 2 válvulas semilunares, una vez válvula aórtica bicúspide, 1 un arco aórtico derecho. En 3 endocarditis fetal. Causas de la muerte: 2 malformaciones múltiples, 2 mongolismos, (hemorragia craneana por traumatismo obstétrico, sepsis), 1 bronconeumonia, 1 enterocolitis, 1 trombosis de las venas meníngeas cerebrales con encéfalomalacia: en el niño de 1 año, insuficiencia cardíaca.
c) *Estenosis aórticas* (Sin estenosis del istmo)	(—)								
3.—*Transposición de los grandes vasos*									
a) Transposición cruzada verdadera.	2	2		12 días 4 meses	2		2		a) Uno con gran defecto del septo interventricular. En el niño de 4 meses bronconeumonia como causa de muerte.
b) Complejo de Taussig-Bing	(—)								b) Significa transposición de la aorta en el ventrículo der., mientras que la arteria pulmonar contiene sangre de ambos ventrículos. "Pulmonalis cabalgante" *(Doerr)*.
c) Complejo de Eisenmenger	1	1		(—)	1		1		b) Atresia esofágica y fístula esófago-traqueal concomitantes.

Malformaciones cardíacas

A. — MALFORMACIONES DEL BULBO Y TRONCO

(CONTINUACION)

	Nº casos	Masc.	Fem.	EDAD	a. o. a	a. o. c	c. B. a	c. B. c	OBSERVACIONES
4.—*Malformaciones de las válvulas semilunares*									
a) válvula aórtica	2		2	1 día	1		1		a) 1. Endocarditis fetal(hist. calcificaciones finas), otras malformaciones múltiples.
				42 años		1		1	2. Mujer de 42 años con válv. aórtica bicúspide.
b) válvula pulmonar	1	1		21 días	1		1		b) Deformidad de las válvulas, endocarditis fetal. Lúes materna. Bronconeumonia.

NOTA: Compare con Anomalías de las válvulas semilunares bajo "Fallot".

5.—*Malformaciones de las coronarias*									
a) variantes de posición y número.									Hallazgo ocasional.
b) salida de la coronaria derecha de la pulmonar.	1	1		1 mes 23 días	1		1		Acompañado por múltiples malformaciones: Hernia diafragmática derecha, malformaciones urogenitales.

Malformaciones cardíacas

B. — MALFORMACIONES ATRIO - VENTRICULARES

	Nº casos	Masc.	Fem.	EDAD	a. o. a	a. o. c	c. B. a	c. B. c	OBSERVACIONES
1.—*Defectos del septo interventricular*	14	6	8	4 x (—) 5 x ½ día 1 x ½ mes 1 x 1 mes 2 x 3 meses 1 x 3 años	9	1 4?	11	1 3?	Pronóstico según clase y extensión del defecto. Sólo en un caso hubo defecto total del septo (corazón univentricular biauricular); los restantes —fuera de un defecto muscular profundo,— eran todos del septo membranoso. En 2 casos hubo concomitancia de grandes defectos auriculares, uno de ellos pronunciada hipertrofia derecha en una niña de 3 años con hipoplasia de la arteria ilíaca derecha. Causas de muerte: 5 malformaciones múltiples; uno de ellos era un recién nacido con defecto del septo, muerto por anoxemia y cuya hermana melliza fué considerada como "monstuo". 2 mongolismos, 2 bronconumonias, 2 asfixias intrauterinas, 1 enf. hemorrágica del recién nacido, 2 insuficiencias cardíacas.
2.—*Defectos auriculares*	3	2	1	½ día 3 días 14 años	2	1	2	1	En 2 casos septum secundum ampliamente abierto. En uno (3 días) defecto del septum primum con deformación mitral. (Síndr. Lutembacher). Otro síndrome de Lutembacher pudo ser observado en un niño de 14 años. Típico en él era el amplio defecto auricular en el lugar del agujero oval con estenosis mitral concomitante con signos de endocarditis recurrente y además una dilatación de la pulmonar a la altura valvular. (9 cm.) 6- cm. es el valor normal según Roessle-Roulet Pron. según clase y extensión del defecto. Causas de muerte: 1 malf. múlt., 1 hemorragia cerebral por traum. obst., 1 insuf. card. con glomérulo nefritis aguda.

Malformaciones cardíacas

B. — MALFORMACIONES ATRIO - VENTRICULARES

(CONTINUACION)

3.—*Malformaciones mitrales y tricuspidales.*	Nº casos	Masc.	Fem.	EDAD	a. o. a	a. o. c	c. B. a	c. B. c	OBSERVACIONES
a) Malformaciones de la tricúspide	2	1	1	7 años	1			1	1. Malformación de Ebstein y bronconeumonia final.
				2 meses	1		1		2. Atresia tricuspidal con hipoplasia del ventrículo der. y defecto septo interventricular. Hipoplasia tiroídea (Mixedema). 2 venas pulm. desembocan en el ventrículo derecho.
b) Malformaciones mitrales (véase malformaciones del tronco y defectos auriculares).									
4.—*Malformaciones mío-endocardíacas aisladas:*									
a) Fibrosis endomiocardíaca parietal	1	1		(—)	1		1		
b)Hipertrofia cardíaca idiopática	1		1	14 días		?		?	b) Grosor de la pared ventricular derecha: 6 mm.

Malformaciones cardíacas

C. — MALFORMACIONES VASCULARES

	Nº casos	Masc.	Fem.	EDAD	a. o. a	a. o. c	c. B. a	c. B. c	OBSERVACIONES
1.—*Estenosis del istmo aórtico*	1	1		7½ meses	1		1		Tipo infantil. Además cataratas congénitas bilaterales. Causa de muerte: bronconeumonia.
2.—*Variedades subaórticas* (Véase también "Fallot" y Tronco arterioso común).									
a) Agenesia del arco aórtico	1	1		1 día	1		1		a) Defecto interventricular y mongolismo simultáneo.
b) Arco aórtico derecho	1	1		1 año 7 meses		?		?	b) Causa de muerte: Laringotraqueobronquitis obstructiva.
c) Conducto de Botal abierto	1	1		6 meses	1		1		c) Causa de muerte: Shock operatorio en intervención por labio leporino.
d) Malformaciones de la art. ilíaca.									d) Véase defectos del septo interventricular.
APENDICE									
Casos no claros									
a) Con trilocular	1	1		(—)		?		?	Posiblemente se trata de un defecto total del septo; faltan datos en el protocolo. Craneoquisis mediana simultánea.

NOTA: a. o. — agujero oval
c. B — conducto Botal
a — abierto
c — cerrado
(—) — nacido muerto

LAS MALFORMACIONES CARDIACAS

Las malformaciones cardíacas han sido clasificadas numerosas veces y según los más diversos puntos de vista.

Las modernas clasificaciones clínico-funcionales **(Abbott, Taussig, Rossi** y **Grob)** se basan en trabajos teóricos fundados en principio, por ejemplo, filogenéticos, **(Meckel, Spitzer)** ontogenéticos, **(Pernkopf** y **Wirtinger, Peacock, Herxheimer)** o anátomo-topográfico **(Moenckeberg).**

La novedad de los trabajos de **Bredt** (1936) y **Doerr** (1943-55) también teóricos, consiste en la presentación de las más conocidas correlaciones de malformaciones, considerando las condiciones topográficas.

Nosotros usamos el esquema propuesto por **Gloor** para las malformaciones cardíacas y que se basa en los autores arriba mencionados.

Haremos mención primero de los datos más importantes del desarrollo cardíaco normal.

Según *Schinz* y *Werthemann* la fase más sensible del desarrollo cardíaco en el hombre es el período entre la tercera y octava semana fetal aunque el primer esbozo cardíaco puede distinguirse en un embrión de 1,5 mms. de largo, (Boenig). *Eternod* observó en un embrión de 2,11 mms. de largo que corresponde a una edad de más o menos 14 días, ya la fusión del esbozo cardíaco pareado al comienzo, para formar el tubo cardíaco. El crecimiento en longitud de este tubo cardíaco origina luego una migración del segmento craneano arterial por delante de las partes venosas que primitivamente se encuentran en la parte caudal, por lo que éstas se colocan en posición dorsal como vestíbulo común, formándose así el llamado lazo cardíaco. La formación interna del corazón comienza en la tercera semana fetal con la formación septal (Boenig). Primero se separa en forma incompleta el vestíbulo común porque en el segmento postero-superior del septo primario aparece entonces un agujero que se cierra secundariamnte mediante un tabique secundario (membrana del agujero oval), dejando sólo una pequeña abertura ovalada necesaria para la circulación sanguínea embrionaria. La formación de los tabiques ventriculares también es bifásica. Pues mientras el septo muscular se forma *(Buechner)* principalmente como cresta permanente por excavación de las cavidades ventriculares, el cierre de los "pars membranacea" del orificio intraventricular ocurre más tarde como cierre definitivo de los tres tabiques. Antes se separan las regiones del tronco y bulbo en los grandes vasos arteriales mediante la formación de dos protuberancias bulbares que se acercan lateralmente entre sí. Al mismo tiempo juega un rol importante en esta fase del desarrollo la envoltura en forma de espiral de la aorta y arteria pulmonar con respecto a la conmutación alterna de la circulación pulmonar y orgánica *(Doerr).* Antes de terminar la octava semana embrional termina la formación del septo membranoso ventricular con participación de la parte sub-aórtica del bulbo, del septo bulbar, de las almohadillas aurículo-ventrales y tejido del espolón aurículo-bulbar. Los esbozos de las válvulas cuspídeas se originan también en las almohadillas endocardíacas del conducto auricular.

Sin entrar en mayores detalles sobre la embriología cardíaca, es obvio que por el desarrollo tan complicado del corazón, encontraremos no sólo malformaciones simples, sino en gran parte complejos de anomalía, es decir los llamados síndromes, tetralogías y trilogías con características genéticas o funcionales más o menos reconocibles.

En nuestro grupo de 49 malformaciones cardíacas y vasculares vistas durante 1945/54 la mayoría de los casos son combinaciones.

Anotando su frecuencia, nuestras observaciones dan el siguiente cuadro:

Defectos del tabique ventricular	14 casos	Complejo de Eisenmenger	1 caso
Tétrada de Fallot	8 „	Síndrome de Ebstein	1 „
Tronco arterial común incl. Pseudotronco	6 „	Atresia tricuspídea	1 „
Defectos del tabique auric.	3 „	Fibrosis endomiocardíaca	1 „
Anomalías sub-aórticas	3 „	Hipertrofia cardíaca derecha idiopática	1 „
Transposición cruzada genuina de los grandes vasos	2 „	Estenosis del istmo aórt.	1 „
Estenosis pulmonar	2 „	Malf. de las válvulas pulmonares (sin estenosis)	1 „
Malformaciones simples de las válvulas aórticas	2 „	Malf. de las coronarias	1 „
		Cor trilocular (no claro)	1 „

Las malformaciones cardíacas ascienden a 0,94% de las 5.236 autopsias de todas las edades, estando de acuerdo con las cifras de otras estadísticas anátomo-patológicas de material inicial similar. (**Gloor** 0,74%; **Mc Ginn** y **White** 0,9%; **Abbott** 1,2%; **Leech** 1,29%; **Stiefel** 1,16%; **Levine** 1,3% malformaciones cardíacas y vasculares congénitas).

Gloor clasifica sus casos por edad. Entre 16.565 autopsias encontró 122 con vicios cardíacos, de los cuales 97 niños (79,51%) no llegaron al año de vida. Nosotros vimos de 49 malformaciones cardíacas 43 niños con debilidad vital de la misma edad, o sea 87,75% no alcanzaron a vivir un año.

En contraste a la acentuada androtropía de estadísticas más numerosas, la nuestra arroja sólo leve preferencia masculina (26:23).

Aparte de 5 niños mongoloídeos y uno con mixedema concomitante, encontramos 16 otros casos de malformaciones múltiples, de los cuales 10 eran primarias letales. Por regiones observamos 7 malformaciones de las extremidades, 5 genitales, 5 pulmonares, 4 renales, 4 fisuras faciales, 2 malformaciones diafragmáticas, 2 fístulas esófago-traqueales, 2 cataratas congénitas y malformaciones de las costillas, 1 cráneoquisis, 1 caso de malformaciones de los oídos, 1 de las leptomeninges y de la columna vertebral. En general debe esperarse entre 10% (**Vierordt**) y 17% (**Abbott**) de malformaciones orgánicas concomitantes. **Gloor** da una cifra de 34%, el doble, que es un valor adecuado para nuestros resultados. La explicación que da de esta discrepancia se basa en su distribución especial por edades, que está de acuerdo a nuestro material.

En la discusión de nuestras malformaciones cardíacas deben considerarse varios puntos de vista.

En el primer grupo de las malformaciones del bulbo y tronco notamos 6 casos de **tronco arterioso común** incluyendo dos de pseudotronco, lo cual hace ascender el porcentaje relativamente alto de nuestras malformaciones cardíacas (12,2). A pesar que **Gloor** encontró valores similares (10 casos — 8,2%) debe esperarse según **Bolt** y cols. sólo una incidencia de 4—6% de tronco común entre los vicios cardíacos congénitos.

En cuanto a la edad, la de nuestros casos corresponde al término medio anotado por otros autores. Mientras **Vierordt** y

Herxheimer aún observaron una mortalidad de 50% de sus recién nacidos hasta el séptimo día de vida, **Collett** y **Edwards** al hacer una revisión bibliográfica de los 93 casos publicados en la literatura, anotan sólo 30,6% y relatan al mismo tiempo el caso de 10% de sus enfermos que llegaron a los 20 años de edad.

De común acuerdo se reconoce como esencia del tronco arterioso común genuino una agenesia del tabique troncobulbar. Según la extensión del defecto podrá notarse simultáneamente un vicio del tabique ventricular membranoso, es decir, en aquellos en que participa el tabique bulbar, parte fundamental de la pars membranácea. Tratándose sin embargo de una agenesia superior del tabique troncal podrá encontrarse en un tronco arterioso común tabiques ventriculares completamente cerrados. **(Preisz, Kettler, Graham, Montgomery).** El extremo opuesto es el corazón univentricular en que existe entonces una malformación inhibidora simultánea del tabique ventricular muscular. **Collett** y **Edwards** encontraron esta malformación en la 5ª parte de sus casos. También **Herxheimer** describió ya una ausencia más o menos frecuente de los tabiques cardíacos como hallazgos concomitantes regulares. Por esta razón los defectos del tabique ventricular —generalmente en su forma total como corazón univentricular— encontrados por nosotros, representan un hallazgo típico. Repetidas veces se encuentran en la literatura relatos sobre el compromiso de las válvulas atrio-ventriculares, también observado por nosotros. **Herxheimer** habla de malformaciones mitrales **(Gallois, Klipstein, Rokitansky)** y anomalías tricuspídeas y de un caso de dextrocardia **(Grothe, Krausse).** Estas malformaciones en combinación con un tronco arterioso resultan sin duda por la estrecha relación local de los segmentos que se originan en el canal auricular embrionario.

Del trabajo de **Collett** y **Edwards** pueden sacarse otros datos comparativos. En 71 de sus 93 casos falta el conducto de Botal, mientras que en 12 estaba permeable. En nuestro grupo hubo 2 ausencias de ductus y en el resto no se anotaron datos a ese respecto. En uno de nuestros casos se encontró una arteria coronaria ectópica; el material de **Collett** y **Edwards** contiene 6. Ocasionalmente (11 casos) los precitados observaron un arco aórtico derecho concomitante, del cual sólo vimos un caso. Interesante es el hecho que más del 50% de los casos recopilados por **Collett** y **Edwards** tenían sólo 3 válvulas semilunares del tronco común, 10% mostró 4 válvulas semilunares y el resto está distribuído entre las demás posibilidades (hasta 6 válvulas semilunares). Este resultado contradice en forma obvia la opinión de varios autores, según los cuales se distinguiría un tronco genuino fuera de otras características del pseudotronco por las 4 válvulas sigmoídeas aórticas. Según **Collett** y **Edwards** por el contrario valdría como único criterio la presencia de un tronco vascular arterial común que sale de la base cardíaca y que en su curso entrega las ramificaciones para las coronarias, y la circulación pulmonar y corporal, y la ausencia de la aorta o arteria pulmonar atrésicas. Nosotros encontramos siempre

una trivalvulación del tronco. Finalmente al clasificar nuestros casos según el esquema anatómico de **Collett**, nos encontramos, con que éstos pueden dividirse en los tres grupos principales, perteneciendo tres casos a las formas más frecuentes (I y II) y uno es del tipo III.

La génesis formal del **pseudotronco** en el cual debe aparecer en forma rudimentaria la arteria pulmonar o la aorta al lado del tronco, es interpretada hoy en día como una hipoplasia, respectivamente atrofia disgenética del tronco vascular rudimentario **(Bredt)**. Se consideran como casos extremos de una serie teratológica que parte en los procesos atróficos de menos intensidad, de una estenosis pulmonar o aórtica hasta llegar al pseudotronco. La antigua teoría de **Rokitansky** de la desviación de los tabiques se ha desechado totalmente. Sin embargo también se ha criticado en parte la hipótesis de **Bredt** debido a la concomitancia de otras malformaciones, necesitándose amplias observaciones para una futura explicación.

Nuestros dos casos corresponden a un pseudotronco arterial, es decir la arteria pulmonar era atrésica. Las malformaciones cardíacas correlativas observadas por nosotros, defectos del septo interventricular una vez en su forma total, y el compromiso mitral ha sido mencionado también por **Herxheimer** a raíz de su revisión bibliográfica, en que señala la rareza de las afecciones mitrales.

Entre las estenosis arteriales nos llama la atención el pequeño grupo de sólo 2 **estenosis pulmonares aisladas (2,04%)**. **Gloor** tampoco encontró más de tres casos de estenosis pulmonares puras (2,46% de su material), de los cuales dos casos se debieron a válvulas pulmonares rudimentarias. Nosotros observamos uno de estos casos y otro de estenosis de la región del cono. Según **Dilg** existe en un 50% de los casos de arteria pulmonar bivalvular simultáneamente una estenosis. En general se encontrará en un 6% de todas las malformaciones cardíacas una estenosis pulmonar pura **(Bolt** y cols.) de los que 80% corresponden a ductus de Botal abierto o defectos del tabique auricular. En este último caso al haber concomitancia de una hipertrofia derecha, se trata ya de un "síndrome" de la trilogía de Fallot. Si la circulación pulmonar por el conducto de Botal y las arterias bronquiales es suficiente, estos enfermos llegan frecuentemente a una edad avanzada. Como ejemplo citaremos el caso de una mujer de 60 años de edad que con una estenosis pulmonar valvular congénita con enorme hipertrofia derecha secundaria (grosor 2 cms.), con una endocarditis poliposa pulmonar y tricuspídea, falleció finalmente por meningitis neumocócica purulenta (AN 101/56). Este caso no está incluído en nuestra estadística.

Sigue en orden numérico nuestro grupo de 8 casos (16,33%) de **tetralogías de Fallot.** El material de **Gloor** contiene un número igual pero que en relación a sus 122 malformaciones cardíacas asciende sólo a 6,5%. La causa sin duda es la distinta distribución por edades ya que el material de **Gloor** contiene sólo casos de Fallot de enfermos mayores de 6 meses, de los cua-

les 3 murieron post-operatoriamente a la edad de 6-7 años, mientras 7 de nuestros casos no alcanzaron a vivir 3 meses. En general observamos las mismas malformaciones concomitantes que **Gloor:** 1 caso de arco aórtico derecho que según **Taussig** se encontraría en una quinta parte de los casos de Fallot **(Gloor** 1 caso), 5 veces bivalvulación de la pulmonar **(Gloor:** 4 casos), y en ambas estadísticas hay un caso de aorta bivalvular. Hubo malformaciones múltiples en dos de nuestros casos y en uno de la serie de Gloor, y niños mongoloídeos, dos en cada estadística.

La tetralogía de Fallot —descrita por Fallot en 1888— se considera como una de las más frecuentes entre todas las anomalías complejas del corazón. Según **Bolt** y cols. es el defecto cardíaco más común en general y se encuentra en 50% de todos los defectos cardíacos congénitos. Al mismo tiempo y según los autores arriba mencionados 80% de los vicios del grupo Morbus coeruleus son casos de Fallot; **Frey** da una cifra similar y supone en 75% todos los niños cianóticos con defecto cardíaco la existencia de un Fallot.

A pesar de encontrarse en ambos grupos anteriores estenosis pulmonares, éstas deben tratarse formalgenéticamente por separado.

En el primer caso, **Doerr** y **Buechner** se pronuncian a favor de la teoría de **Bredt** de la hipoplasia antimeral del tubo cardíaco aunque **Doerr** deja abierto la posibilidad de una endomiocarditis fetal que sería sólo una excepción en contraposición a **Hart.** La sospecha de una endocarditis fetal se basó en no solamente la malformación valvular sino también en el hallazgo de vegetaciones verrucosas. **Engels** las define en forma vaga como "variación funcional anatómicamente inconcebible de las condiciones circulatorias".

En contradicción a esa opinión se encuentra el hecho que se han visto además de estas vegetaciones verrucosas, afecciones del miocardio a consecuencia de una endomiocarditis fetal **(B. Fischer)** y que se han descrito estas vegetaciones verrucosas como hallazgo aislado sin otras malformaciones cardíacas **(Rauchfuss).** Por sus investigaciones histológicas y los hechos arriba denunciados, **Born** concluye que se trataría en el caso de la llamada endocarditis fetal de un proceso secundario de las válvulas semilunares normales, es decir de una "degeneración fibrinoídea" **(Klinge), o** sea una reacción alérgica a los agentes tóxicos o virales de la sangre materna.

Sin detallar mayormente en seguida las varias y complicadas teorías sobre la teratogénesis de la aorta cabalgante y transposición, discutiremos la teoría de **Doerr.**

Doerr considera que el síntoma principal de la tetralogía de Fallot es la aorta cabalgante, dándole importancia secundaria al defecto del septo intraventricular y a la estenosis pulmonar. La dependencia de la hipertrofia ventricular derecha de la estenosis pulmonar es clara y no requiere mayor discusión.

En sus mediaciones formalgenéticas basadas en los resultados experimentales de **Shaner** y en una vasta revisión biblio-

gráfica, **Doerr** interpreta también la tetralogía de Fallot como un componente de una serie teratológica, que pasando a través de los complejos de Eisenmenger-Fallot-Taussig-Bing llega a la transposición de los grandes vasos. Las principales etapas de estos trastornos considerados como malformación inhibidora sería una inhibición de la migración bulbar normal, que tiene como resultado un trastorno de la asimilación bulbar al ventrículo (defecto del septo) con ausencia de la angulación bulbar y una rotación incompleta del tubo cardíaco arterial. Según la posición hemodinámica —ya sea favorable o desfavorable— se origina la dilatación de un vaso con la hipoplasia, es decir estenosis del otro. Al existir una circulación uniforme de los grandes vasos y al faltar la estenosis pulmonar se observará el complejo Eisenmenger. Decisivo para la tétrada de Fallot es la posición muy ventral del esbozo pulmonar y que ésta por deficiencias circulatorias permanece hipoplástica, mientras que la aorta en su posición hemodinámica más favorable se impone como un vaso relativamente dilatado y cabalgante desplazado hacia la derecha. El eslabón intermedio entre este cuadro y la transposición es el **complejo de Taussig-Bing** (no observa por nosotros), en el cual la aorta nace del ventrículo derecho, la pulmonar se alimenta de ambos ventrículos y se encuentra cabalgante sobre un defecto septal. Tanto en el material de **Gloor** como en el nuestro existió un caso de **complejo de Eisenmenger.**

Según la teoría de **Doerr** el grado más avanzado de "detorsión" del extremo cardíaco arterial tiene por consecuencia sólo la posición ventricular invertida, o sea una **transposición.** Por esta razón debe contarse también aquí con una manifestación de la estrecha relación genética entre la región bulbo-tronco y de la parte membranosa del ventrículo. **Stark** encontró en 2/3 de sus casos, defectos del septo interventricular mientras que **Abbott** observó lo inverso, es decir 63 tabiques ventriculares cerrados en 94 casos. **Gloor** menciona 6 defectos del septo intraventricular entre 22 de transposición cruzada genuina, o sea 18,03% de sus malformaciones en total. Nosotros observamos sólo 2 de estos casos, y en forma combinada una vez un defecto "grande" del septo intraventricular. Según **Bolt** y cols. la transposición correspondería al 1% de todos los vicios cardíacos. Los datos contradictorios de **Abbott,** quien clasifica la transposición como cuarta en frecuencia entre 1.000 autopsias de malformaciones cardíacas, se explican porque se trata de una revisión bibliográfica de observaciones aisladas en su mayoría. La edad máxima de los casos de **Gloor** es de 5 meses, dando como término medio una edad de 34 días, citando sí al mismo tiempo el trabajo de **Stark** quien obtuvo una edad término medio de 2 años.

Para las **malformaciones de las válvulas semilunares** vale lo anunciado en el capítulo de las estenosis pulmonares, aunque no basó la malformación valvular en fenómenos estenóticos. En 2 de nuestros casos hubo "endocarditis fetal". Ambos casos son interesantes, pues con una válvula aórtica rudimentaria

pudieron establecerse signos histológicos de una endocarditis pasada con pequeñas calcificaciones. Uno de los casos es el niño que alcanzó a vivir un día, en el otro con la pulmonar malformada pudo demostrarse una lúes materna. Como hallazgos extremadamente raros, **Mc Donald** y también **Panini** relatan cada uno un caso de endocarditis fetal en niños de madres luéticas. Aquí nos pronunciamos partidarios de la teoría de **Born**, considerando las alteraciones patológicas de las válvulas semilunares en nuestros casos, como reacciones alérgicas del organismo infantil durante el segundo período fetal.

Como **malformaciones de las coronarias** observamos un caso aislado de salida de la coronaria derecha de la arteria pulmonar en un niño con múltiples otras malformaciones. En general no son tan graves las consecuencias cuando la coronaria derecha sale de la pulmonar como cuando lo hace la coronaria izquierda, porque el ventrículo izquierdo recargado se alimenta de sangre arterial como en nuestro caso, y sólo un recargo adicional podría producir una insuficiencia coronaria letal.

Los **defectos del septo interventricular** son las malformaciones cardíacas congénitas más frecuentes. **Abbott** las coloca en lugar desacado (1927) aunque sólo la cuarta parte de sus casos corresponde a defectos aislados. Esta diferencia con otras estadísticas se basa en la ya mencionada diferencia del material de partida, y al mismo tiempo señala **Abbott** que estos defectos son más frecuentes de lo que se supone generalmente. Tanto **Moenckeberg** como **Mueller** se han referido a este hecho en trabajos anteriores. El defecto del septo interventricular recibió su nombre a raíz de la descripción de **Roger** en 1879. La localización preferente de los defectos aislados es la parte ántero-basal del tapique membranoso, el llamado defecto del septo interventricular alto. Los defectos del tabique muscular son raros **(Abbott, Buechner, Gloor)** y de poca importancia funcional, porque se cierran por la contracción muscular durante el sístole. En casos de malformaciones inhibidoras de ambos tabiques nos encontramos con un corazón trilocular, univentricular. A juzgar por las investigaciones de **Mueller** (1937) podría reconocerse una dependencia directa entre el tamaño del defecto del septo interventricular (más de 15 mms.), la dilatación pulmonar e hipertrofia derecha. Los defectos más pequeños tienen un curso clínico asintomático. También **Buechner** cree en la posibilidad de una hipertrofia derecha en casos de dilatación, posibilidad de una hipertrofia derecha en casos de amplios defectos interventriculares originada por la mayor cantidad de sangre que vuelve durante la sístole a raíz de un mayor trabajo de volumen, como tampoco podría faltar posteriormente una hipertrofia secundaria del ventrículo izquierdo.

Observamos 14 defecos del septo interventricular, o sea 28,57% de nuestras malformaciones cardíacas, consideradas como malformaciones primarias según **Abbott.** Comparando nuestras cifras nuevamente con las de **Gloor** se notará una cercana aproximación entre ambas. **Gloor** observó 36 casos

(29,66%), 27 de éstos correspondieron a defectos altos, uno era muscular, y el resto tenía defectos en otros puntos. Nuestros resultados exhiben un defecto muscular, un corazón univentricular con defecto total del tabique y doce casos de defectos del tabique membranoso. En dos casos hubo grandes defectos auriculares no definibles; lo mismo observó **Gloor** en tres de su serie. Uno de nuestros casos, una niña de 3 años, se caracterizó por su acentuada hipertrofia derecha con gran defecto del septo interventricular de 1,5 cmd., no detallándose el ancho de la dilatación pulmonar. Simultáneamente se describió una hipoplasia de la arteria ilíaca derecha y de sus ramas principales. Las causas de muerte en 4 de nuestros casos eran malformaciones múltiples. La muerte se debió en el quinto caso a anoxia. Este niño mostró un defecto alto del septo, se desarrolló al lado de un mellizo monstruo no definido en detalle. Encontramos en este grupo también a dos niños mongoloídeos. Nuestro material no exhibió ningún caso de "mongol heart", malformación descrita por **Potter** y que consiste en una persistencia del ostium atrioventriculare.

Los variados síntomas clínicos de los **defectos auriculares** dependen de la clase y extensión del defecto. No se considera como malformación la persistencia en forma de hendidura del agujero oval, evidente en 20-30% de todas las autopsias de adultos. Sin embargo, un defecto auricular ya situado en el lugar del ostium secundum, del agujero oval sin membrana evidente o en el ostium primum, es causa de una gran disminución de la expectativa de vida **(Bedford, Papp** y **Parkinson, Roessler, Taussig).**

Un amplio defecto del tabique inter-auricular significa también que el ventrículo derecho debe trabajar bajo un mayor volumen/minuto, recargo que se propaga luego a la circulación menor, cuyas consecuencias hemodinámicas son la dilatación de la pulmonar (Síndrome de Cossio) y las alteraciones secundarias de los vasos pulmonares pequeños y menores **(Bredt, Edwards, Douglas** y **Bourchell).**

Con respecto a nuestras propias observaciones (3 casos que corresponden a 6,13% de nuestras malformaciones cardíacas) podemos agregar que la relativamente rara incidencia de defectos del tabique inter-auricular, como defecto primario, se debe posiblemente a que no se le dió suficiente importancia a la persistencia del ostium secundum, o sea al agujero oval abierto. En general se dice que es la más frecuente de las malformaciones **(Taussig). Gloor** tuvo una incidencia de 13,93% (17 casos). **Derra** y colaboradores anotan 10% de defectos auriculares entre sus 1.600 casos de malformaciones cardíacas y vasculares, cifra que está de acuerdo a la dada por **Bolt** y cols. (7-10%). Pertenecen a este grupo de malformaciones 2 casos de síndrome de Lutembacher, observados por nosotros. En uno se trató de un recién nacido que fuera de un defecto del septum primum auricular tenía una válvula mitral estenósica y rudimentaria.

El otro caso fué muy típico: Un niño de 14 años de edad con persistencia del ostium secundum, es decir del agujero oval sin membrana evidente, una válvula mitral estenótica con endocarditis recurrente y una acentuada dilatación de la pulmonar de 9 cms. (6 cms. es más o menos lo normal para esa edad) **(Roessle-Roulet).**

Es imposible hacer un análisis detallado de las observaciones siguientes, algunas bastante raras.

De importancia diferencial-diagnóstica es la **malformación de Ebstein** que pertenece al grupo de los vicios cardíacos cianóticos. Fué descrita en 1866 por **Ebstein** como fusión de las válvulas tricuspídeas entre sí con el endocardio parietal, y también como trasposición de las válvulas al ventrículo derecho, a raíz de un desarrollo defectuoso de las almohadillas endocardíacas. El siguiente caso, una **atresia tricuspídea,** es notable por sus anomalías venosas, mencionadas también por **Valleix.** Encontramos un caso de cada una de las formas pertenecientes, según **Lyon** al grupo de las **hipertrofias cardíacas idiopáticas,** una fibrosis endomio-cardíaca y una hipertrofia cardíaca simple, En este último caso no hubo evidencia de enfermedad por almacenamiento de glicógeno ni infiltración del músculo cardíaco por rabdomiomas. En Chile, **Donoso Medina** y también **Leiva** han tratado la fibrosis endomiocardíaca en detalle.

Encontramos un solo caso de **estenosis del istmo aórtico** o coartación de la aorta en nuestra serie. **Gloor** menciona 7 casos, o sea 5,73% con respecto a sus malformaciones cardíacas. Generalmente conocida es su clasificación en tipo infantil —con estenosis generalmente total del istmo y permeabilidad del ductus— y tipo adulto con estenosis menos extensa y conducto de Botal no obligadamente permeable. **Grob** y **Doerr** también interpretan su patogenia como proceso de crecimiento regresivo excesivo del sistema aórtico embrional.

Al grupo de las **variedades subaórticas** pertenece nuestro caso de agenesia del arco aórtico. **Herxheimer** observó uno de estos casos en una autopsia ejecutada por él mismo, que fué publicado más tarde por **Kohl.**

El conducto de Botal se oblitera en condiciones normales entre el segundo y tercer mes, o a más tardar durante el cuarto mes **(Leech),** y en algunos casos aislados aún más tarde. Un caso límite es el nuestro, interesante también por su malformación concomitante, una fisura facial. También **Gloor** cita sólo un caso de ductus abierto aislado. La frecuencia del ductus abierto oscila según **Bolt** y cols. entre 8 y 10% de todos los vicios cardíacos congénitos.

Se ha agregado además un caso de corazón trilocular sin clasificarlo en forma detallada; seguramente se trata de un defecto septal total del ventrículo.

Malformaciones renales

	Masc.	Fem.	EDAD	OBSERVACIONES
1.—*Aplasias renales*				
a) Aplasia bilateral 3 casos	2	1	(—) u horas	Los tres casos malformaciones múltiples (extremidades, sistema genital, atresia anal y esofágica, espina bífida, hipoplasia pulmonar). 1 vez fusión de las suprarrenales.
b) Aplasia unilateral 5 casos, de ellos 4 izq.	1	4	3 (—) 25 años 60 años	Los tres recién nacidos muertos exhibían las siguientes malformaciones: 3 malformaciones genitales, 2 cardíacas, de las extremidades y pulmonares, 1 atresia anal, malformaciones leptomeníngeas. En un caso fuera de un riñón izq. aplásico, se observá un riñón derecho poliquístico.
2.—*Hipoplasia renal* 6 casos	3	3	(—) u horas	Todas las malformaciones múltiples con compromiso ya sea del SNC, genital, extremidades o atresias anales y esofágicas.
3.—*Riñón en forma de herradura* 12 casos	6	6	4 (—) 2, 2-5 días 6 mayores de 1 año	En 4 casos malformaciones esqueléticas, atresia anal, anomalía pulmonar o malformaciones cardíacas o del SNC.
4.—*Hidronefrosis congénita*				
a) bilateral: 5 casos b) unilateral: 6 casos	10	1	5 (—) 1 mes 5 mayores de mes	En 6 casos malformaciones múltiples (sistema genital, SNC, extremidades, fisuras faciales), 1 teratoma sacral, 1 hemihidronefrosis bilateral con otras malformaciones.
Causas: Obstáculos mecánicos: formación de pliegues, estenosis y atresias de los ureteres y de la uretra.				
5.—*Malformaciones ureterales, malformaciones de la pelvis renal:* 4 casos	3	1	2 meses 2 hasta 3 años 39 años	Un niño (2 años) con uréter izq. doble, hipospadia, tumor de Wilms (Adenosarcoma) del riñón derecho. 1 (3 años) pelvis renal doble con enf. de Hand-Schueller-Christian.
6.—*Riñones poliquísticos* 7 casos	6	1	(—) hasta 2 días	6 casos con malformaciones múltiples.

En total, principales malformaciones concomitantes a nuestras malformaciones renales: 12 malformaciones de las extremidades, 8 genitales, 8 con trastornos disráficos, 5 atresias anales, 3 atresias esofágicas, 4 malformaciones cardíacas y 2 fisuras faciales.

NOTA: (—) significa: recién nacido muerto.

MALFORMACIONES RENALES

Con no menos frecuencia que las cardíacas aparecen malformaciones renales y de las vías urinarias. Las cifras dadas por los distintos autores son variables, así **Kaeser** calcula una incidencia de 0,1 - 1%; **Gloor** 1,47% de sus 16.565 autopsias, y **Motzfeld** 1,75% de 4.500 necropsias. **Guizetti** y **Pariset** se limitan a la observación de riñones en forma de herradura, dis- y ectopías y aplasias unilaterales cuya frecuencia correspondió a 0,44% de sus 20.000 secciones. Nuestros 48 casos de malformaciones uropoyéticas corresponden a 0,91% de nuestro material.

De acuerdo a otras publicaciones **(Schilling, Rosenbaum, Davidson** y **Ross, Ostertag, Lehmann, Holst)** en nuestra serie las malformaciones concomitantes más frecuentes eran las de las extremidades, de las regiones anal y genital; los trastornos disráficos combinados han sido tratados ya. Según **Schilling** aumenta la hipoplasia del sistema uropoyético en proporción directa al grado de las malformaciones de las extremidades inferiores, pudiéndose explicar así el hecho que las malformaciones sirenoídeas se acompañan generalmente por aplasias renales bilaterales.

De la revisión bibliográfica de **Davidson** y **Ross** se desprende que hasta el año 1954 se han observado 232 casos de **aplasia renal bilateral. Bell** calcula como cifra de frecuencia de la aplasia renal bilateral 1 caso por cada 3.595 autopsias de todas las edades. Nosotros encontramos 3 entre 5.236 necropsias, o sea 1:1,745. A pesar de haberse publicado casos aislados **(Potter)** generalmente se observan —como en cada uno de los nuestros— en combinación con otras múltiples malformaciones. Aparte de las alteraciones que esperamos encontrar en todas las malformaciones renales, nos llamaron la atención aquí una atresia esofágica con una fístula esófago-traqueal con atresia simultánea de un segmento intestinal inferior y un caso de hipoplasia pulmonar bilateral. Estas combinaciones en los casos de aplasia renal han sido descritas últimamente también por **Holst, Davidson** y **Ross.** No observamos malformaciones sirenoídeas.

Mientras la aplasia renal bilateral es causa de la no viabilidad o muerte de 95% de los recién nacidos después del primer día de su vida **(Davidson** y **Ross),** los portadores de un solo riñón aunque expuestos a mayor peligro **(Longo** y **Thompson)** pueden llegar a edades avanzadas como lo han demostrado hallazgos ocasionales hechos en autopsias de personas de hasta 80 años de edad **(Motzfeld).**

En contraste a las cifras dadas por otros autores, la incidencia de **aplasia renal unilateral** en nuestra serie asciende sólo a la mitad de aquellas: 5 casos entre 5.236 autopsias, es decir la proporción 1:1,047, mientras que **Motzfeld** obtuvo una proporción de 1:450, **Guizetti** y **Pariset** 1:512, **Collins** 1:590 y **Bell** 1:519.

En cuatro de nuestros casos faltó el riñón izquierdo. La preferencia por el lado izquierdo ha sido advertida también por **Guizetti** y **Pariset, Ballowitz, Collins** y **Bell.**

Con respecto a la distribución por sexo, se ha encontrado en la aplasia total una preferencia por el sexo masculino, mientras que en la unilateral existen opiniones encontradas **(Longo y Thompson, Collins, Baggenstoss, Gruber).** En nuestro pequeño grupo de 5, sólo 4 casos corresponden al sexo femenino. En tres de nuestras observaciones se encontraron múltiples malformaciones letales primarias y en dos de ellos, 2 recién nacidos del sexo femenino, la extensión típica de la alteración al conducto de Mueller con aplasia de la trompa y mitad del útero y vagina correspondientes al lado de la aplasia renal.

Para tratar brevemente la génesis formal de estas malformaciones, es menester recordar las tres partes renales primitivas que se desarrollan una después de la otra tanto local como cronológicamente; el pronefros, el mesonefros y el metanefros. El uréter primitivo o conducto de Wolff sirve de unión entre el pronefros y mesonefros y las glándulas sexuales. Al mismo tiempo constituye un "guía mecánico" *(Werthemann)* para el conducto de Mueller dispuesto en sentido lateral al primero. Basándose en estas relaciones se interpretan las agenesias simultáneas de los derivados de los conductos de Wolf y Mueller. El uréter secundario o definitivo se forma como proliferación del conducto de Wolff en la proximidad del lugar en que el conducto desemboca en la cloaca. Esto ocurre durante la cuarta semana embrional aproximadamente *(Schilling).* La unión de los esbozos metanefrósicos se forma por la aproximación del uréter distal al tejido metanefrósico a la altura de la región lumbar. Al mismo tiempo el extremo distal ureteral prolifera para formar la pelvis renal primitiva. Como brotes de esta pelvis se forman los tubulillos colectores, mientras que los tubulillos secretores y glomérulos nacen del tejido metanéfrico.

Las alteraciones del desarrollo del conducto de Wolff que se extienden al lugar de salida del brote ureteral secundario o que sólo afectan esta última región, son responsables de las agenesias renales **(Schilling, Gruber);** el período de determinación teratogenética caería entonces dentro de la cuarta semana embrional.

El grupo siguiente en nuestra serie corresponde a malformaciones raras, las **hipoplasias renales (Potter). Bugbee y Wollstein** mencionan 5 casos en 4.903 necropsias de niños. Nuestras observaciones comprenden 6 niños no viables con otras múltiples malformaciones. Ocasionalmente encontramos además anomalías ureterales. Su patogénesis aún no es clara pero se sospecha que se trata de alteraciones del desarrollo correlativas entre el uréter y el blastema metanefrógeno **(Fischel),** o de una reducción hereditaria del número de genes renales, o en otros casos de alteraciones secundarias del desarrollo manifiestas después de la formación del esbozo renal. **(Giordano). Gruber** señala la dificultad de distinguir entre una atrofia renal producida durante el período de desarrollo y una hiploplasia renal genuina.

La relativa frecuencia de **riñones en forma de herradura** en nuestra serie, 12 observaciones entre las 5.236 autopsias (1:436) concuerda con los datos de otros autores. **(Guizetti** y **Pariset** un caso entre 545, **Motzfeld** uno entre 500, **Baggenstoss** uno entre 409 y **Bell,** otro entre 343 autopsias mixtas). Como ya

ha sido mencionado, **Gruber** y **Kratzeisen** opinan que el riñón en forma de herradura y otras alteraciones distópicas secundarias se deben a la malorientación de los esbozos ureterales secundarios a raíz de condiciones mesenquimáticas desfavorables.

Con casi igual frecuencia encontramos en nuestro material casos de **hidronefrosis congénita.** Es difícil encontrar cifras apropiadas para un estudio comparativo por la incertidumbre especialmente en personas de edad más avanzada de una etiología infecciosa. Por esta razón hemos eliminado todos los casos dudosos, eligiendo sólo aquellos que por sus múltiples malformaciones o edad podían considerarse para una génesis teratológica. En las mismas condiciones, **Motzfeld** observó 8 niños con hidronefrosis congénitas en sus 4.500 necropsias. **Von Buenau** haciendo una revisión bibliográfica llegó a la conclusión que la causa más frecuente de la hidronefrosis congénita sería la estenosis o atresia de las vías urinarias descendentes, ocasionalmente con concomitancia de atresia anal. Con menos frecuencia encontró formación de pliegues en el curso del uréter y en algunos casos, compresión por los órganos vecinos y discute en los casos restantes una "dilatación idiopática" interpretada por ella como exceso de crecimiento en ausencia de otros hallazgos macroscópicos. **Lauret** (1952) en su serie de hidronefrosis congénitas, enumera como factores etiológicos en 65 casos malformaciones y anomalías renales, en 11 casos de los uréteres, en 19 de la vejiga urinaria y en 10 de la uretra, llamando la atención sobre la preferencia por el lado izquierdo. Nuestros casos como asimismos los de **Motzfeld,** mostraron obstáculos mecánicos consistentes en pliegues de la parte distal de los ureteres, en atresias o estenosis del extremo proximal y de la uretra. La coexistencia de quistes renales se menciona a menudo **(Von Buenau, Motzfeld, Potter).** A nuestro grupo pertenece una degeneración quística parcial en un caso de hemihidronefrosis bilateral a consecuencia de una estenosis contralateral de uno de los 2 dobles ureteres a cada lado; uno de estos ureteres desembocaba formando un divertículo en la vejiga urinaria (vejiga bilocular), además exhibió este lactante de 17 días de edad y de sexo masculino, una espina bífida oculta, pie bot bilateral y un criptorquismo. Interesantes para el investigador son dos casos, uno de los cuales pertenece al grupo siguiente, él de las malformaciones ureterales aisladas; ambos casos tocan las importantes **relaciones que existen entre la génesis de los tumores y los trastornos del desarrollo.**

Primer caso: Prematuro de sexo femenino, nacido muerto, con teratoma sacrococcígeo, pseuhermafrodismo interno, atresia uretral, con dilatación secundaria de la vejiga urinaria, de los ureteres, hidronefrosis bilateral. Ano y recto n. e.

Segundo caso: Niño de dos años de edad de sexo masculino, fallecido postoperatoriamente después de la extirpación de un adenosarcoma (tumor de Wilms) del riñón derecho, con las siguientes malformaciones: Hipospadia, doble uréter izquierdo y testículos ectópicos.

Ambas combinaciones hablan claramente a favor de una etiología disontogenética; pero es imposible extenderse aquí so-

bre hasta qué punto se enlazan en las discutidas teorías de la génesis formal de los tumores disontogenéticos. Mientras el origen de una formación de teratomas se ha interpretado generalmente como una malformación doble rudimentaria, es decir una cesación precoz del desarrollo de los blastemas pluripotentes (**Marchand, Bonnet, Schwalbe**) y desechándose al mismo tiempo la hipótesis de Wilms y otros sobre una partogénesis, varían más las opiniones sobre los tumores mesodermales. **Ribbert** ha considerado estos tumores, cuyos representantes más importantes son los de **Wilms,** como teratomas que se desarrollan unilateralmente bajo influencias locales. Según **Wilms** se trataría de una exclusión germinal a raíz de una inhibición de diferenciación, cuya prospectiva potencia aparecería por estímulos externos, y **Meyer** sostiene la teoría sobre una unión celular "ilegal" por dificultades locales del desarrollo.

Nuestro material contiene pocos casos de **malformaciones uretrales aisladas,** y pasando desapercibidas no reflejan su incidencia real. Los ureteres dobles especialmente son las anomalías renales más frecuentemente observadas. Según **Weigert** su incidencia corresponde a 1:100 de las autopsias en general, según **Bostroem** a 3:100 y según **Poirier** a 4:100. La duplicidad de las pelvis renales ha sido tratada más arriba.

Quedan por mencionar 7 casos de **riñones poliquísticos.** En el período que cubre nuestra estadística se observan sólo riñones poliquísticos en recién nacidos, lo que significaba una incidencia de 1:180 entre nuestros 1.260 recién nacidos (1945/54), cifra que se aproxima a la dada por **Bell** quien encontró un caso por cada 200 autopsias de recién nacidos. No se han incluído aquí los casos de una hemihidronefrosis y de un riñón poliquístico con aplasia renal del otro lado, porque ya han sido tratados entre otros grupos. Sin explayarnos mayormente sobre su etiología — **Potter** menciona seis posibilidades etiológicas que podrían causar las más diversas formas de riñón poliquístico — diremos sin embargo que los riñones poliquísticos observados por nosotros aparecieron macroscópicamente como quistes múltiples irregularmente distribuídos en la corteza y médula, no encontrándose en ninguno de nuestros casos las formas raras aisladas, ya fueran de carácter tubular o glomerular **(Potter).** Con respecto a las combinaciones de malformaciones de las cuales ya se habló en el capítulo anterior, y que mostraban asociación preferente con riñones poliquísticos y decisiva participación vascular, según las investigaciones histológicas de **Kalbfleisch,** citaremos a **Potter** quien también se pronuncia a favor de una disontogénesis vascular primaria en ciertas formas de riñón poliquístico. Las formas restantes se supone generalmente sean causadas por desórdenes tópicos del crecimiento entre ambos esbozos renales **(Ribbert).**

Malformaciones del tubo intestinal

(SIN ATRASIAS ANALES Y RECTALES)

	Masc.	Fem.	EDAD	OBSERVACIONES
1.—*Malformaciones del esófago* 9 casos				
a) Atresia esofágica típica del tercio superior o medio con comunicación simultánea del esófago inferior con la tráquea: 5 casos.	3	2	2 (—) 5 días 1 día 9 días	Según *Rosenthal* el 80% de las atresias esofágicas se presenta con fístulas de la tráquea. Nuestros casos corresponden según la clasificación de *Ladd* al tipo IV y III, es decir aparte del divertículo esofágico superior existe una comunicación de la tráquea, ya sea en la parte superior o en la bifurcación misma con el esófago. 2 casos con malformaciones múltiples.
b) Atresia del esófago, en su parte media existe una comunicación en forma de brida fibrótica con el estómago; no hay comunicación con la tráquea. 1 caso.	1		1 día	Esta malformación pertenece al tipo I según *Ladd* y es relativamente rara. Acompañada por atresia anal, riñón en forma de herradura y anomalía de las extremidades.
c) Fístula filiforma del grosor de un palillo de tejer, entre esófago y tráquea: 2 casos.	2		1 día 18 días	En un caso concomitancia de mongolismo, malformaciones genitales y tetralogía de Fallot. El 2º caso, malformación aislada.
d) Estenosis esofágica. 1 caso.		1	(—)	Se aproxima al tipo V de *Ladd*. Malformaciones simultáneas de extremidades, riñones e intestino.

Garcés y Escallón haciendo investigaciones en este campo encontraron en un período de también 10 años (1944-1953) 8 casos de atresias congénitas del esófago con fístulas traqueales simultáneas que corresponden a los tipos III y IV de *Ladd*. La edad máxima era 7 días y como malformaciones concomitantes se citan: Riñón en forma de herradura, aplasia renal unilateral, lobulación pulmonar atípica. En nuestro grupo se observaron malformaciones concomitantes más extensas: 3 malformaciones renales, 3 de las extremidades, 2 cardíacas, 2 atresias anales, 2 malformaciones genitales y otras malformaciones intestinales. Estas combinaciones preferentes fueron descritas también por *Anders, Gutmann y Schmitz ; Holst* destaca las malformaciones renales vistas tanto en el material de Garcés y Escallón como en el nuestro.

Malformaciones del tubo intestinal

(CONTINUACION)

	Masc.	Fem.	EDAD	OBSERVACIONES
2.—*Atresias intestinales* 7 casos			(—)	Observadas como malformaciones aisladas.
a) Atresia duodenal. 4 casos	3	1	6, 8, 11 días	
b) Atresias intestinales diversas. 3 casos				
1 sigmoídea		1	(—)	Con malformaciones múltiples.
1 de la válv. íleocecal.	1		11 días	Malformación aislada.
1 del int. delgado (sin otra localización especificada).		1	16 días	Malformación aislada.
3.—*Otras malformaciones intestinales*				
a) Divertículo de Meckel 10 casos	6	4	hallazgos ocasionales	Observado en forma incompleta probablemente; expectativa según Burkhardt: 1,1% - 2,5% de todas las autopsias. En algunos casos nuestros, concomitancia de malformaciones múltiples. Durante el año siguiente (1955), se observaron 2 casos (84/55 y 360/55) en los cuales el D. M. puede considerarse como causa de muerte directa (íleo por estrangulación). Burkhardt menciona también 6 casos entre 283 (2%) en los cuales hubo relación directa entre D. M. y la causa de muerte.
b) Megacolon congénito 3 casos.	1	2	1½ mes 7 meses 11 meses	En 1 caso malformaciones múltiples (estenosis esofágica con hiploplasia renal). Según *Huether* el M. C. se debe a la ausencia de los ganglios intramurales cuyo período de determinación teratogenético corresponde probablemente a la 7-8 semana embrionaria. Su aparición familiar indica una alteración hereditaria *(Huether)*.
c) Rotación incompleta del intestino: 1 caso	1		2 meses	Malformación aislada, muerte post-operatoria.

Malformaciones de las vías biliares extrahepáticas

	Masc.	Fem.	EDAD	OBSERVACIONES
a) Atresia completa de las vías biliares extrahepáticas con vesícula biliar hipoplásica.		1	7 meses 26 días	En este caso cirrosis colestática. Muerte por caquexia después de una lapartomía exploradora. Sin otras malformaciones.
b) Obliteración del colédoco y cístico, hipoplasia de la vesícula biliar. Dilatación del conducto hepático común atrético.		2	4 meses 6 meses	En ambos casos cirrosis colestática. En uno se hizo una laparatomía exploradora. Sin otras malformaciones.
c) Obstrucción parcial del colédoco.	1		(—)	Anencefalia típica con acrania.

Malformaciones genitales

	Masc.	Fem.	EDAD	OBSERVACIONES
a) Pseudohermafrotidismo. 4 casos.	1	3	3 (—) 2 meses	En todos los casos malformaciones múltiples: 3 renales, 1 teratoma sacrococcígeo, 1 esquizosona.
b) Utero bicornio (en parte con vagina bífida). 5 casos.		5	4 casos, horas 25 años	Todos con malformaciones múltiples.
c) Aplasia unilateral de la trompa con útero unicornio resp. hipoplásico.		2	(—)	Aplasia renal del mismo lado y malformaciones cardíacas, de las extremidades, etc.
d) Otras malformaciones genitales: Hipospadia, hiperplasia de los labios menores, etc. 4 casos.	3	1	(—) hasta dos años	Siempre con otras malformaciones múltiples.

Principales malformaciones singénicas observadas: 8 renales simultáneas, 7 malformaciones combinadas de las extremidades. Llama la atención la relativa frecuencia de malformaciones cardíacas concomitantes (5 casos).

Malformaciones del diafragma

	Masc.	Fem.	EDAD	OBSERVACIONES
1.—*Defectos diafragmáticos por inhibición local del desarrollo*: 5 casos izq.				
a) defectos centrales parciales: 2 casos	1	1	horas	Causas de muerte: 1 hemorragia intracraneana, 1 atelectasia pulmonar.
b) grandes defectos laterales que parten del punto de Bochdaleck (trígono lumbo-costal).	1		(—)	
c) grandes defectos unilaterales totales. (Una vez con persistencia del músculo de Albin): 2 casos.	1	1	(—)	En un caso malformaciones múltiples, también malformaciones cardíacas (Fallot) .

En casi todos los casos arriba enumerados, grandes partes intestinales, a menudo el bazo, páncreas, el estómago y en parte el hígado deformado se encontraron desplazados en la cavidad torácica, con hipoplasia más o menos acentuada del pulmón correspondiente. W. von Goessnitz observó entre 10.700 necropsias 6 casos de defectos diafragmáticos congénitos (0.56%) y una acentuada androtropía y preferencia por el lado izquierdo (5:1). Nosotros observamos sólo defectos diafragmáticos izquierdos.

2.—*Hernia diafragmática*				
a) Eventración total o hernia verdadera de un lado del diafragma: 4 casos, 3 der., 1 izq.	2	2	recién nacido 9 días 2, 1 mes	Causas de muerte: 1, malformaciones múltiples (Fallot), otro, malformaciones múltiples y peritonitis (1 mes), 1 atelectasia pulmonar (9 días), 1 grippe y manutrición.
b) Eventración parcial. 1 caso del lado derecho.		1	1 mes	Causa de muerte: Distrofia policarencial. Contenido de la hernia, que afectaba sólo la parte dorsal diafragmática: riñón derecho y suprarrenal, parte de colon e hígado. Hipoplasia pulmonar derecha concomitante.

Según *Cailloud* la eventración diafragmática congénita es más rara que el defecto diafragmático congénito (1:4).

3.—*Hernias del hiato esofágico*: 4 casos	3	1	6 meses 2 años 26 años 38 años	Todos estos casos murieron en el período post-operatorio. En un caso anomalías concomitantes. A juzgar por los datos clínicos y anatómicos se trata en los 4 casos de hernias congénitas.

Malformaciones pulmonares

	Masc.	Fem.	EDAD	OBSERVACIONES
1.—*Aplasia pulmonar* 1 caso de aplasia der. total con aplasia de un lóbulo pulmonar izq.		1	(—)	Acompañado de malformaciones múltiples: Aplasia renal der., defecto del septo interventricular, atresia vaginal, hipoplasia uterina, aplasia de la trompa der., divertículo de Meckel, melotía der., polidactilia der., luxación de la cadera der., pie bot izq., escoliosis de la columna dorsal.
2.—*Hipoplasia pulmonar*. 14 casos. a) 11 casos con malformaciones diafragmáticas.	6	5	3 x (—) 3 x horas 2 x días 2 x meses 38 años	Véase malformaciones diafragmáticas.
b) 3 casos con hipoplasia aislada.	2	1	3 (—)	Todos con malformaciones múltiples.
3.—*Lobulación pulmonar atípica*: 7 casos (problablemente observados en forma incompleta).	4	3	hasta 6 meses	Todos con malformaciones múltiples.
4.—*Pulmones quísticos congénitos*: 2 casos.		2	1 hora 2 años	1 caso con malformaciones múltiples, en el cual los quistes pulmonares congénitos se encontraban especialmente en el pulmón der. inferior. El 2º con lóbulo izq. supernumerario quístico.

Una descripción detallada de la génesis formal de las malformaciones pulmonares fué publicada en Chile por *Ziegler y cols.* (1954) quienes presentaron 2 casos de pulmones quísticos congénitos unilobulares. Deseamos solamente hacer hincapié en la muy rara incidencia de aplasias pulmonares. *Schneider* describe la asociación de las mis-mas malformaciones coordinadas observadas por nosotros.

Mongolismo - Mixedema

	Masc.	Fem.	EDAD	OBSERVACIONES
1.—*Mongolismo* 11 casos	3	8	3 (—) u horas 2, 1 día 3, 5 días 2, 18 días 1 mes	Malformaciones concomitantes: 5 cardíacas (2 Roger, 2 Fallot, 1 malformación aórtica), 1 fístula esofágica-traqueal, 1 atresia anal, 1 malformación genital, 1 fisura palatina, 7 pie bot.
2.—*Mixedema* 2 casos	2		2 meses 1 año, 2 meses	1 caso de atireosis total (cretinismo); 1 caso de hipoplasia tiroídea y atresia de la válvula tricuspidal concomitante.

Llamó la atención en nuestros casos de mongolismo su frecuente asociación con malformaciones cardíacas. Este hecho fué corroborado también por *Benda y v. Hofe y Gloor* aunque varían las cifras dadas por los diversos autores. *V. Hofe*, por ejemplo, sólo encontró una incidencia de 9.9%, es decir, de sus 150 casos de mongolismo 14 tenían malformaciones cardíacas, mientras que en nuestra serie la mitad de los casos exhibía esta clase de malformaciones. Concuerdan con nuestros valores los encontrados por *Granata y cols.* quienes observaron en 60% de sus mongoloides defectos congénitos del corazón. *Burkhardt* interpreta esta asociación no como condicionada por el desarrollo sino como la expresión de la relativa frecuencia de la localización predilecta de las malformaciones. En relación a la teoría del "cansancio del desarrollo" *(Burkhardt)* mencionada al comienzo de este trabajo deseamos señalar otras alteraciones asociadas con el mongolismo, en especial un caso de atresia anal, y recordar el período de determinación teratogenético relativamente tardío.

GENESIS CAUSAL DE NUESTRAS MALFORMACIONES

El estudio de las relaciones causal-genéticas tiene por fin la interpretación de malformaciones generalmente aisladas a través del período de determinación teratológica, o como en el caso nuestro, el establecimiento de conclusiones generales. Nos propusimos investigar hasta qué punto era posible descubrir en nuestro material datos etiológicos y aplicar éstos a los conocimientos de la moderna fisiología embriológica.

Como era de esperar sólo en parte logramos nuestro objeto. De las 231 autopsias a discutir solamente 139 historias maternas contenían datos anamnésticos aprovechables; ocasionalmente nos encontrábamos con que los datos proporcionados por la madre eran dudosos, y sin referirnos a la edad, haremos mención de estos casos dudosos. Así eliminamos también los datos sobre alteraciones menstruales tan difíciles de obtener debido a la indolencia característica de las clases menos acaudaladas de nuestro pueblo de las que procedía nuestro material.

FACTORES HEREDITARIOS

Se encontraron indicios de factores hereditarios patológicos en las familias de seis niños. En particular observamos una atresia duodenal con oligofrenia de uno y enfermedad mental del otro de los progenitores. Un encéfalocele e hidrocefalia con enfermedad mental y ceguera de un primo de la madre, una tetralogía de Fallot con ataques epilépticos de la madre desde su infancia, una fisura facial complicada en un niño con labio leporino del padre y dos casos de malformaciones urogenitales en niños cuyas madres habían dado a luz anteriormente niños con varias malformaciones. Los factores exógenos presentes simultáneamente en cinco de estos casos —enfermedad placentaria, multíparas, abortos repetidos, hemorragias durante la 1ª parte de gravidez han sido considerados generalmente secundarios en relación a los factores endógenos, sin embargo, contribuyen a la importancia de las malformaciones resultantes a lo cual nos referiremos más adelante. No nos fué posible llevar a cabo los estudios genealógicos necesarios para la demostración absoluta de una enfermedad hereditaria. Deben suponerse además ciertas influencias genéticas que no logramos demostrar en nuestros casos de condrodistrofias, osteogénesis imperfecta, luxación congénita de la cadera y en algunos casos de pie bot. En algunas de estas historias maternas pudieron descubrirse también varios factores exógenos: abortos, multiparidad o primigestación. Esta asociación de factores hereditarios e influencias ambientales es la responsable del hecho de que entre los trastornos exógenos tratados en el capítulo siguiente, se encuentren algunos probablemente hereditarios.

INFLUENCIAS AMBIENTALES

I. Hipoxemia

a) Alteraciones de nidación

Un insuficiente suministro de oxígeno para el embrión es temible por muchos factores. Alteraciones de nidación como el resultado de lesiones secundarias del endometrio se observan especialmente en **mujeres muy jóvenes o de edad avanzada.**

En 113 casos pudieron obtenerse datos sobre la edad de la madre por sus historias clínicas. Estos se reproducen a continuación con las restricciones mencionadas al comienzo de este capítulo.

Porcentaje de las edades de madres de niños malformados:

AÑOS	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 45
	10,6%	26,5%	23,9%	14,2%	15,9%	8,9%

Las cifras algo elevadas entre mujeres más entradas en años (35-39 y 40-45 años) en contraste a los valores normales chilenos citados en el Demographic Yearbook de 1952, podría basarse en el hecho que hay mayor número de malformaciones en niños de madres de edades más avanzadas **(Ruebsaamen y Leder, Bucchi, Erhart).** La mayor incidencia en los grupos más jóvenes (15-19 años con 10,6% y 20-24 con 26,5%) con respecto a los valores normales chilenos (15-19 años con 6,1% y 20-24 años con 16,6%) no corresponden a una característica biológica, sino más bien a una probable deficiencia de los datos. Sin embargo es tan notoria, que merece ser objeto de estudios posteriores.

Entre las madres de edad conocida se encuentran 5 **primíparas** cuya edad término media era de 30 años y 20 primíparas jóvenes, cuya edad término media era de 20 años. Significativa era la coincidencia con otros factores trastornadores (pelvis estrecha, eritroblastosis fetal) en las dos primíparas más jóvevenes del grupo de las de edad más avazanda, como también el hecho que en dos de las primíparas mayores de 32 años había antecedentes de una lues y una diátesis exudativa. En las primíparas jóvenes sólo se observaron 4 casos de trastornos concomitantes (pelvis estrecha, estados febriles repetidos durante la gestación, multimortalidad posterior, y una lues dudosa). Las malformaciones más numerosamente representadas en niños de primíparas jóvenes eran: 4 anencefalias y otras 3 malformaciones disráficas, 4 malformaciones cardíacas, 4 labios leporinos y 3 malformaciones del tracto gastro-intestinal y 3 de las extremidades. Las primíparas mayores dieron a luz 2 hijos con defectos cardíacos congénitos, uno con meningocele, otro con exencefalia y uno con malformaciones renales.

Mientras la gran frecuencia de malformaciones entre las primíparas se debe generalmente a un endometrio funcionalmente aún inmaduro, el peligro de las multíparas consiste, fuera

de las lesiones germinales displasmáticas, en que el endometrio está agotado a consecuencia de embarazos muy numerosos o cronológicamente muy seguidos **(Buechi).**

Sólo en 49 de nuestros casos encontramos indicios de la frecuencia en **multíparas,** correspondiendo 17 de ellos a madres con más de 4 hijos, 17 con más de 6, y 15 a madres con 2-4 niños. Veinte-cuatro historias contenían la anotación "multípara" sin detallar el número de hijos. En total se encontraron 23 casos en este grupo con otros trastornos tanto exógenos como endógenos. Entre las malformaciones observadas aquí habían preferentemente 11 cardíacas, 5 hidrocefalias, 3 labios leporinos, 3 malformaciones diafragmáticas y 4 mongolismos. La edad término medio de las madres con más de 4 niños era de 32 años.

Los **abortos, intentos de abortos y raspados repetidos** pueden causar alteraciones de nidación para el niño siguiente. De 16 casos con antecedentes de aborto, se encontraron solamente una vez datos de "aborto habitual" y una vez el diagnóstico de "restos sépticos de aborto", estos últimos como resultado de un raspado inmediatamente antes de la gestación en referencia. En dos historias hubo anotaciones de raspados repetidos, y en otros dos de hemorragias durante la primera parte del embarazo a los que nos referiremos más adelante. Sin duda, las cifras reales son más altas, pues éstas aun correspondiendo a la mitad de los datos anamnésticos de nuestras malformaciones, parecen ser muy bajas, en especial si se consideran los valores encontrados por **Ruebsaamen** y cols.: 22 casos de aborto, 21 de hemorragias durante los tres primeros meses del embarazo, que indican abortos eminentes. Llama la atención que las malformaciones pertenecientes a este grupo también son de carácter cardíaco (6 casos), 3 del sistema nervioso central, 2 uropoyéticos y 3 malformaciones múltiples. Se lograron descubrir otros 11 factores provocadores, entre ellos dos hereditarios, 2 embarazados gemelares, 1 pelvis estrecha, 1 tubario, anterior, 1 psicosis al comienzo del embarazo, edad avanzada en multíparas y enfermedad cardíaca materna.

Las consecuencias hipoxémicas de **embarazos múltiples** pueden ser la expresión de alteraciones de nidación por falta de espacio o trastornos circulatorios placentarios. Así, las anastomosis venosas de placentas gemelares **(Wenner** 1951) constituyen un peligro para aquel gemelo que tenga un corazón más débil y que en caso extremo puede morir lentamente, convirtiéndose en feto papiráceo por el deficiente suministro de sangre. Nuestro grupo de 7 pares de gemelos contiene un caso ya citado en otro capítulo; se trataba de gemelos univitelinos (monoamnióticos-monocoriáticos), uno de los cuales considerado un monstruo no fué examinado y el otro exhibía un defecto del septo interventricular. Muy parecidas eran las malformaciones en otros casos: 2 otras malformaciones cardíacas, una con atresia esofágica y fístula traqueo-esofágica simultánea, 3 malformaciones renales, dos de ellas riñones en forma de herradura y una otra alteración disráfica. Entre los antecedentes se

encontraron en dos casos, abortos y circunstancias sociales inconvenientes.

Se observó **pelvis estrecha** de origen generalmente raquítico, en 4 casos, habiéndose mencionado ya los factores concomitantes.

b) Anomalías placentarias

Ruebsaamen y Leder enumeran 21 casos incluyendo entre ellos las anomalías del cordón umbilical, inserción velamentosa, placenta accreta, placenta pequeña, etc. Las observaciones más importantes hechas por nosotros corresponden a 7 casos de placenta previa, que en tres de ellos estaba asociada con otros factores más o menos relacionados causalmente (Lúes, 2 madres de edad con 5-6 niños). Fuera de éstos 7 casos, uno correspondió a una madre que antes había dado a luz un niño malformado y cuyo embarazo siguiente fué complicado por una placenta previa. Es interesante señalar aquí que aparte de un riñón en forma de herradura, una malformación cardíaca y una cebocefalía, el más afectado es el sistema óseo (2 labios leporinos, uno de ellos síndrome de Kuemmel, y 2 cleidodisostosis). **Ruebsaamen** hizo la misma experiencia: En un caso de osteogénesis imperfecta encontró antecedentes de anomalía placentaria y ningún indicio hereditario, nombrando además varias otras malformaciones de las extremidades entre las pertenecientes a este grupo. Fuera de las observaciones de placenta previa, mencionaremos dos casos de alteraciones placentarias, en parte, locales —placenta edematosa e infartos múltiples de la placenta— tratados en otros capítulos por haberse presentado en compañía de otros trastornos.

c) Hemorragias durante las primeras 8-10 semanas del embarazo

Ingalls llama la atención sobre estos trastornos, señalando la notoria frecuencia de hemorragias durante la primera parte del embarazo hasta la octava semana, en los antecedentes de niños mongoloídeos. Nosotros tuvimos conocimiento de dos casos, uno de los cuales correspondía a un niño mongoloídeo con defecto cardíaco congénito (tétrada de Fallot). La madre de este niño tenía 28 años y había dado a luz antes un niño sano, después de un aborto. La anamnesis del segundo caso exhibía, fuera de una hemorragia durante el tercer mes de embarazo, una lesión germinal, probablemente hereditaria, ya mencionada (niño con encéfalocele e hidrocefalia).

Mencionaremos aquí también un caso con otro trastorno durante la primera parte del embarazo. Se trata de un caso de una madre de 29 años de edad que durante el segundo mes de gestación tuvo una psicosis y cuyo hijo nació con una hipoplasia cerebral y microcefalia, pero es dudoso si se trataba de

factores lábiles endógenos o sólo de trastornos de la regulación vasomotora, dependiente sobre todo de la psiquis **(Laubenthal)**, y si éste hubiese sido el caso, habría que considerar un **trastorno vegetativo** según la teoría de **Wille** y sostenida recientemente por **Koehn** de "los trastornos circulatorios uterinos por efectos vasomotores". Característico es el hecho que también en este caso pudieron descubrirse otros momentos alteradores (raspados repetidos).

d) Factores hipoxémicos dudosos

Bajo este nombre hemos resumido algunas enfermedades maternas durante el embarazo cuya influencia sobre la anormogénesis del niño se discutirá en este capítulo. En los antecedentes de madres con hijos malformados, pesquisamos datos de enfermedades cardíacas, tuberculosis y toxicosis del embarazo, que significan un peligro tanto para la madre como para el niño, cuyo futuro nos interesa en especial. Aún hoy en día la cifra de mortalidad infantil en casos de tuberculosis materna permanece desproporcionadamente alta **(v. Mikulicz-Radecky y Nevinny-Stickel)**; la mortalidad en los niños de madres con enfermedades cardíacas es cuatro veces mayor que en los hijos de madres sanas **(Schwiegk)**, y para la gestosis v. **Mikulicz-Radecki** calcula valores similares. Este autor atribuye la gran mortalidad infantil (20,4%) en eclampsias, en muchos casos a la falta de oxígeno durante las convulsiones maternas.

En todas estas enfermedades la vida de la madre peligra generalmente durante la segunda mitad de su embarazo, es decir después de terminar la embriogénesis del fruto. Poco llega a saberse acerca de las malformaciones del niño, en estos casos por la manifestación o intensificación tardía de estas enfermedades en alumbramientos normales. Faltándonos las bases para tal estudio nos referiremos tan sólo a los "factores activadores de malformaciones" **(Giroud)** en estas enfermedades.

Las alteraciones típicas y complejas de la tuberculosis pulmonar (desnutrición y anemia) no pueden fijarse en un período determinado del embarazo. En las toxicosis del embarazo no existe una causa sino un "espectro de causas" según **Wimhoefer** (1954) señalando la presencia de lesiones renales latentes en el fondo de muchas gestosis superpuestas. Esto significa sin embargo que durante la primera parte del embarazo debe esperarse con mayor frecuencia, fuera de trastornos metabólicos y disfunciones endocrinas **(v. Mikulicz-Radecki)**, una hipertensión renal con sus consecuencias hipoxémicas, entre otras. El trabajo de **Olim** y **Turner** gira alrededor de la insuficiente saturación de oxígeno de la sangre por una enfermedad cardíaca congénita de la madre. Después de haberse sometido la madre a una operación de Blalock para corregir su enfermedad de Fallot, dió a luz un hijo sano. Anteriormente había producido 2 niños con malformaciones. Según los autores sería ésta la demostración de un factor decisivo de carácter exógeno. **Swann**,

Black-Schaffer como también **Ruebsaamen** y **Leder** dan a conocer otros casos de malformaciones en hijos de madres con cardiopatías congénitas.

En nuestro material observamos dos de éstos casos. una tetralogía de Fallot y una hernia diafragmática. Ambos niños procedían de madres no jóvenes (33 y 36 años) con enfermedades cardíacas. Notorio es que la abuela de uno de los niños también sufrió de un vicio cardíaco y en el otro caso, la polimortalidad de 9 niños (causa de muerte entre otras: "ataques"), no pudiendo excluirse entonces los factores hereditarios. En otros tres casos pesquisamos antecedentes tuberculosos en la historia materna que no contenía otros datos de interés. Las malformaciones observadas en estos casos —anencefalia, hipoplasia renal y fístula tráqueo-esofágica con atresia del esófago superior— indican períodos de determinación teratológicas distintas. En ninguno de estos casos pudo demostrarse una tuberculosis fetal adquirida intrauterinamente. **v. Mikulicz-Radecki** y cols. relatan el caso de una malformación cardíaca en un niño de madre tuberculosa e informan en el mismo trabajo sobre los dos únicos casos publicados de malformaciones en niños de madres tuberculosas en tratamiento, posiblemente originadas por los efectos dañinos de la terapéutica tuberculosa. Opinan ellos que en lo que se refiere a las relaciones entre la quimioterapia y la sensibilísima embriogénesis, se requieren investigaciones ulteriores. No podemos proporcionar datos a este respecto.

Finalmente mencionaremos 5 historias clínicas de madres con toxicosis del embarazo (3 nefropatías, un eclampsismo, una eclampsia) que dieron a luz niños con hidrocefalias, una anencefalia y una malformación cardíaca. En este sentido **Golder** también se refiere que en casos de toxicosis del embarazo las malformaciones infantiles suben de 4-6 veces más que en partos normales.

II. Embrio- y Fetopatías

Según la revisión bibliográfica de **Kaye, Rosner** y **Stein** se han publicado hasta el año 1953, 154 casos de malformaciones excluyendo la rubeola - producidas por enfermedades virales. Como sólo para la rubeola se conocen definidas correlaciones de malformaciones, la demostración de otras viropatías es difícil de hacer. Aún la embriopatía rubeolosa es rara, por ejemplo en Suiza se calculó su incidencia en sólo 0,05‰ **(Wenner** y **Flammer)**. Entre 400.000 alumbramientos se encontraron 77 madres que habían sufrido una rubeola durante su embarazo, pero tan sólo 24 de ellas dieron a luz niños con malformaciones típicas.

Ni la serie de **Ruebsaamen y Leder** ni la nuestra conviene indicios anamnésticos de embriopatías rubeolosas. Solamente obtuvimos datos dudosos de una primípara con estados febriles repetidos durante su embarazo. La hidrocefalia en el hijo no puede ser considerada sin reserva como enfermedad viral del feto.

No se han incluído en nuestra estadística las eritroblastosis en general. Como suele observarse una eritroblastemia en el recién nacido, también sin demostración de inmunocuerpos (por ej. en la lúes connatal, prematuridad, toxoplasmosis visceral, diabetes, etc. según **Dost** y **Rind**), **Philipp** insiste que se le dé el nombre de "embriopatía serológica" a la eritroblastosis causada por intolerancia serológica. Cita al mismo tiempo a **Wiener** quien en 1947 encontró una incidencia de malformaciones 40 veces mayor en familias con eritroblastosis que en normales, mencionando con frecuencia, malformaciones renales y espinas bífidas. Un caso de nuestra serie, a pesar de desconocerse su reacción serológica, merece ser descrito:

Prematuro nacido muerto (AN 428/47) con malformación poliquística del riñón izquierdo. Los antecedentes de la madre acusan un aborto en el año siguiente; tercera gravidez termina nuevamente en el nacimiento de un fruto muerto que exhibía fuera de una hidropesía congénita universal, una raquisquisis (AN 423/49).

Para interpretar estos sucesos debe suponerse una sensibilización débil ya durante el primer embarazo **(Hempel** y **Schmidt)** en el que la obstrucción de los vasos terminales por trombos eritrocíticos en la región renal izquierda, puede haber causado la malformación. Se sabe que las extensas lesiones de las partes capilares junto a la hipoproteinemia causan en la hidropesía congénita una hipoxemia progresiva hasta la anoxemia. Qué rol juega la hipoxemia en la formación de raquisquisis, queda aún por discutir.

Aunque es dudoso si la lues paterna puede producir lesiones germinales (de **Rudder)** y una infección intrauterina que, puede producirse recién al comienzo del quinto mes, es notoria la relativa frecuencia de lues en las 139 anamnesis conocidas por nosotros entre las cuales hay 10 casos seguros y 6 dudosos. A partir del año 1950 se ve un acentuado descenso de esta enfermedad, pues entre los años 1945 y 1949 se anotaron 8 casos seguros de lues y probablemente gracias a la penicilinoterapia, sólo 2 en el período restante. La edad témino medio de 7 mujeres con lues segura, era relativamente alta (35 años), tratándose en el resto de mujeres muy jóvenes (19-20 años). También era alta la edad término medio en los casos dudosos. Ya se han mencionado en otra parte los factores trastornadores asociados. Se encontraron con preferencia malformaciones del corazón y un caso se distinguió por sus extensas adherencias amnióticas. Es de suponer que en la génesis de las malformaciones la lúes materna representa un factor labil en el conjunto de varias causas aumentando posiblemente la fuerza de percusión de los otros factores (¿alteraciones vasculares con lesiones simultáneas condicionadas por la edad?) o quizás en otros casos aislados, desencadenando una reacción alérgica (endocarditis fetal).

III. Desnutrición

A pesar de haberse relatado un aumento de las malformaciones en tiempos de necesidad y hambruna **(Klebanow, Gese-**

nius, **Ehrat, Eichmann** y **Gesenius**, etc) aún "no puede afirmarse con certeza si la grave desnutrición de la madre origina un aumento de las malformaciones en el niño" **(Glatzel)**. Sin embargo ha sido demostrado que en los casos de gran desnutrición materna y en especial durante los tres últimos meses de su gestación, suele producirse una acentuada falta de peso del recién nacido sin menoscabar sí, su crecimiento en longitud **(Burke y cols.)**. Al hablar de deficiencias alimenticias se piensa en una falta de calorías en especial en la deficiencia de proteínas, calcio y vitaminas.

No presentaremos detalles sobre "Deficiencias Alimenticias" por la falta de bases estadísticas chilenas. En 10 historias existían condiciones sociales extremadamente graves, en otras se pesquisaron antecedentes de alcoholismo y en uno, tuberculosis del padre, otro era un niño "abandonado" y además en tres de estos casos las madres habían dado a luz más de cuatro hijos. De ésto se desprende también aquí una adición de los más diversos factores porque aparte de posibles deficiencias alimenticias habría que considerar traumas psíquicos de la madre, multiparidad y quizás algunos factores endógenos lábiles. Cuatro de estos casos eran malformaciones cardíacas, 2 espinas bífidas, un labio leporino, aparte de otras malformaciones aisladas. En este grupo debe adjudicársele importancia especial al factor parcial "trauma psíquico" en relación a las investigaciones de Stieve quien como ya ha sido mencionado determinó la influencia psíquica sobre las lesiones morfológicas del ovario.

IV. Lesiones Radiológicas

Alteraciones por irradiación no fueron observadas. 2 mujeres presentaban antecedentes de repetidas radioscopías, pero éstas no pueden ser consideradas causas directas en la génesis de las malformaciones debido a la coexistencia de otros factores diversos.

HIDROAMNIOS

De especial interés para el clínico son los casos de hidroamnios en malformaciones. Como ha sido mencionado anteriormente se tiene hoy en día a interpretarlo como la consecuencia de un esbozo defectuoso o degeneración del huevo y sus membranas **(v. Mikulicz-Radecki)** considerándolo como un trastorno similar a la malformación del niño. Otra teoría explica el hidroamnios como un trasudado de órganos sin epidermis, basándose en su frecuente asociación con anencefalias. Según las investigaciones de **Yordan** y **Desopo** otros factores etiológicos de importancia serían: Factor Rh, toxicosis hipertensivas, diabetes,

embarazos múltiples y miomas uterinos. En 23% de sus 204 casos de hidroamnios hubo malformaciones del fruto, en especial anencefalias. **V. Mikulicz-Radecki** observa 19% de malformaciones en sus 96 casos de hidroamnios, correspondiendo 8 a anencefalias. Nuestros 12 casos propios fueron observados 8 veces en combinación con anencefalias, 2 con hidrocefalias y otras dos veces con condrodisplasias. Las historias contenían datos de embarazo gemelar en un caso, de 2 nacidos muertos anteriores (embriopatía serológica?) una vez, y de una lúes dudosa. Esta última, según **Yordan y Desopo**, no tiene mayor importancia en el hidroamnios. El aumento de los casos de presentación de nalgas mencionado por los autores precitados, no puede ser discutido aquí.

CONCLUSIONES

Nuestras observaciones de 231 casos de malformaciones vistas durante un período de 10 años no difieren esencialmente de estadísticas similares publicadas en otros países. El mayor número de malformaciones correspondió a niños hasta la edad de un año (202 autopsias), es decir 87,4% de todas las malformaciones. Al comparar este grupo con los 179 casos de la misma edad observados en el mismo período en el Instituto de Anatomía Patológica de Friburgo **(Ruebsaamen y Leder)** se desprende una notoria similitud entre los resultados alemanes y los nuestros en cuanto a la participación de los principales sistemas y regiones: Sistema nervioso central (SNC) y órganos de los sentidos, sistema urogenital, extremidades y cara. Sólo los valores correspondientes a malformaciones cardio-vasculares, atresias y estenosis son mayores en el material de **Ruebsaamen** y cols.

La distribución por sexo en todas las edades era casi igual con leve predominio del masculino en nuestra estadística.

Al igual que otros autores europeos y norteamericanos hemos observado un aumento de malformaciones y en especial, cardio-vasculares, aumento probablemente ilusorio si se considera aquí el mayor interés clínico por esta clase de malformaciones. No pueden ser aducidas las mismas razones que en Europa: Postguerra y tiempos de inestabilidad. No podemos pronunciarnos sobre la realidad de un ascenso local. Sin embargo la curva ascendente de malformaciones que se desprende de nuestras investigaciones y de publicaciones de otros autores, no deja de ser importante y merece ser objeto de estudios posteriores. Especialmente necesarios son datos exactos sobre las tan citadas lesiones por las irradiaciones de la era atómica.

En nuestro material al igual que en los demás se observó una preferencia de los polos craneal y caudal **(Buechner)**. Entre los órganos internos se distinguen el corazón y los riñones por sus largos y complicados períodos de desarrollo por lo cual, como es de esperar, la proporción mayor de malformaciones corresponde a estos órganos.

Más de una tercera parte correspondió a malformaciones múltiples. Esto significa que en muchos casos existen asociaciones definidas de malformaciones que se repiten, o malformaciones complejas y correlativas, al lado de "sindromes casuales" (**Guenther**). Este hecho nos indujo a buscar y destacar las correlaciones entre los grupos principales de malformaciones.

Fueron observadas las siguientes malformaciones: 79 del SNC (cabeza incluso órganos de los sentidos y región cordal), 49 cardio-vasculares, 48 uropoyéticas, 44 de las extremidades, 30 atresias y estenosis, 24 malformaciones pulmonares, 23 fisuras faciales, 14 malformaciones genitales y 14 diafragmáticas, 11 mongolismos y 14 diversas (divertículo de Meckel, megacolon, etc).

Se tratan en detalle las malformaciones del sistema nervioso central, del corazón y de los riñones. En el capítulo de las malformaciones correlativas, se consideran también las del esqueleto.

Las malformaciones de las extremidades, frecuentes de por sí, fueron encontradas con mucha frecuencia como concomitantes en los tres grupos de malformaciones (SNC, corazón y riñones), notándose una preferencia acentuada por la combinación riñones-extremidades. En las malformaciones del corazón y vasos sanguíneos hubo además acoplamiento con malformaciones genitales y pulmonares, y le siguen en frecuencia las fisuras faciales, las malformaciones renales y ocasionalmente trastornos centrales, malformaciones esofágicas, diafragmáticas, etc. Cinco niños mongoloídeos y uno con mixedema exhibían defectos cardíacos congénitos. En las malformaciones del SNC se distinguen fuera de la asociación de fisuras faciales y pies bots, las malformaciones renales concomitantes. En el grupo de las malformaciones uropoyéticas se encuentran fuera de la combinación con malformaciones de las extremidades y centrales, una gran concomitancia de malformaciones genitales y anales. Las relaciones entre la malformación renal poliquística, el complejo de Gruber y la enfermedad de Hippel-Lindau, fueron discutidas a raíz de dos observaciones propias. También se observaron malformaciones de los órganos internos, o sea anomalías en especial del sistema urogenital en enfermedades sistemáticas más raras: discraneo-disfalangias, cleidodisostosis, síndrome de Kuemmel como un caso de enfermedad de Hand-Schueller-Christian, mientras que los 5 casos de condrodistrofia y los dos de osteogénesis imperfecta, reflejan la típica participación aislada del esqueleto.

De especial interés para el clínico es entonces la indicación de buscar en ciertas malformaciones externas la preferente concomitancia de malformaciones internas. Es importante además que también dentro de cada sistema o dentro de algunos órganos de complicada construcción se repiten frecuentemente algunas malformaciones correlacionadas formal o causal-genéticamente.

Recuérdese sólo en el campo del SNC el defecto de Arnold Chiari, la fisura facial mediana falsa en la arrinoencefalia y las

distintas malformaciones cerebrales típics concomitantes en los casos de encéfalocele. Se observaron trastornos complejos del sistema urogenital en especial en las aplasias renales unilaterales acompañadas de aplasias del mismo lado de los derivados del conducto de Mueller. Dimos especial atención a las malformaciones cardíacas correlativas en concordancia a lo hecho por **Gloor.** En contraste a éste tuvimos la oportunidad de estudiar también las recientes investigaciones de **Doerr** sobre la génesis formal aparte de las anteriores de **Bredt** y **Doerr.** Según éstos las principales malformaciones cardíacas se originarían en tres procesos disontogenéticos básicos:

1.—Desarrollo defectuoso de los diversos tabiques ventriculares, auriculares y de la región bulbo-tronco.
2.—Desarrollo deficiente unilateral del doble esbozo cardiovascular (hipoplasia antimeral según **Bredt)** posiblemente responsable de la formación de las estenosis arteriales y pseudotronco.
3.—Para otros complejos de anomalías típicos habría según **Doerr** una derivación en forma de serie teratológica: Complejo de Eisenmenger - Tetralogía de Fallot - Complejo de Taussig - Bing- y Transposición de los grandes vasos, como resultado de la rotación incompleta, cada vez diferente, del extremo cardiaco arterial por inhibición de la migración normal de bulbo-tronco.

Las malformaciones cardíacas más frecuentes observadas fueron la de Fallot (8 casos) y el tronco arterioso común. (6 casos). La incidencia de malformaciones cardíacas (0,94%) con respecto al número total de nuestras autopsias es similar al término medio de los valores citados por otros autores. Es difícil obtener cifras exactas de malformaciones uropoyéticas en material de autopsia, debido probablemente a la distinta avaluación de los trastornos más leves, especialmente de anomalías uretrales y de la pelvis. En dos publicaciones de Institutos de Anatomía Patológica encontramos cifras que oscilan entre 1,4% y 1,7% que corresponden a las malformaciones renales incluyendo las de las vías urinarias descendentes. Nosotros calculamos una incidencia de sólo 0,91% en nuestro material. Con excepción de las aplasias renales unilaterales, de las que observamos sólo la mitad que otros, y de las aplasias renales bilaterales, más frecuentes entre nosotros, no existe gran diferencia entre las malformaciones renales más notorias. Las más frecuentemente encontradas aquí fueron: riñón en forma de herradura (12) e hidronefrosis congénita (11) por obstáculos mecánicos de las vías urinarias descendentes. Interesantes para la tumorología son dos hallazgos: 2 casos de malformaciones urogenitales con tumores disontogéneticos.

Nuestra contribución sobre la génesis causal sólo pretende ser base de investigaciones futuras, no pudiendo considerarse como explicación etiológica definitiva de nuestras malforma-

ciones. La dificultad más grande encontrada en nuestro camino consistió en la falta de datos anamnésticos en la mitad de nuestros casos, y en la subjetividad e incertidumbre de los datos proporcionados por las madres. Por esta razón no se toman en consideración los trastornos menstruales y condiciones de legitimidad a los que en otras partes se les da mucha importancia.

La posibilidad de una interpretación causalgenética de las malformaciones se juzga hoy en día en forma variable: Según **Giroud** es posible sólo en un 10% de los casos, **Ruebsaamen y Leder** como también **Bickenbach** la consideran posible en más de 60% de sus casos. Las amplias investigaciones hechas por ellos, exteriorizan una acentuada preponderancia de los factores exógenos y entre éstos, de los hipoxémicos en especial. Confirman así las experiencias notables de **Buechner** y su escuela. Recordando otros resultados de la investigación experimental respectiva, podemos observar que a los factores provocadores se les adjudica poca o ninguna influencia sobre la clase de malformación que producen; sin embargo, no puede negarse cierta afinidad orgánica de algunos agentes nocivos. Esenciales para la génesis de una malformación son el factor tiempo y la intensidad del trastorno respectivo. La especificidad de fase de una malformación puede determinarse entonces por las relaciones entre período de determinación teratogenética y momento e intensidad del modus trastornador.

¿Cómo podrían aplicarse algunas de estas experiencias a nuestro material, a pesar de nuestras posibilidades limitadas?

Sólo aisladamente, es decir, en 6 casos, encontramos indicios de factores hereditarios. En la realidad su número debe ser mayor. Deben considerarse especialmente las malformaciones óseo-cartilaginosas, casi todas hereditarias **(v. Verschuer, Idelberger)**, sobre las que no nos fué posible obtener datos familiares. En forma análoga, **Ruebsaamen** y **Leder** sólo presentan un grupito de 11 individuos con taras hereditarias entre 138 anamnesis de 179 malformaciones. A pesar de los grandes obstáculos anamnésticos que existen en este terreno, podría suponerse que los factores endógenos juegan un rol de menor importancia en la génesis de las malformaciones.

Entre los factores ambientales que se exteriorizan en forma de hipoxemia, deben enumerarse en primer lugar, "edad y paridad" **(Werthemann)**. Los datos obtenidos por nosotros en 113 casos sobre la edad de la madre no siempre son dignos de fé. Por esta razón deberán examinarse en el futuro y compararse con los valores chilenos normales, la gran frecuencia de niños malformados de madres jóvenes y la relativa menor incidencia en madres más añosas. Llama la atención la notoria frecuencia de malformaciones en primíparas; entre ellas tan sólo 20 eran jóvenes cuya edad, término medio, era de 19-20 años. Por otra parte, a juzgar por investigaciones estadísticas **(Buechi)** son los hijos de multíparas y en especial de madres con más de 6 hijos y otras tantas con más de 4 niños. La edad, término medio para ambos grupos, era de 32 años.

En 18 historia se encontraron indicios subjetivos de abortos, hemorragias en el primer período del embarazo y anotaciones clínicas sobre raspados. En comparación a los valores presentados por **Ruebsaamen** y **Leder** (22 abortos y 21 hemorragias en el primer tercio de la gestación) los nuestros paracen ser bajos. Más importantes son nuestros hallazgos sobre embarazos múltiples y trastornos placentarios en malformaciones. Dr. **Ibieta** (Hospital Clínico Regional de Concepción) tuvo la amabilidad de proporcionarnos sus estadísticas del año 1954 sobre el número de nacidos normales y el porcentaje de placentas previas y gemelos en éstos, material que nos ha servido para el estudio comparativo. Se encontró que hay una incidencia de malformaciones 3 a 5 veces mayor en casos de placenta previa que en normales, y en gemelos es también 3 a 5 veces mayor que en embarazos simples. **Greenhill** pesquisó datos sobre placenta previa en las historias de niños malformados tres veces más frecuentemente que en normales.

Nosotros observamos entre 231 casos, 7 malformaciones (3,3%) con antecedentes de placenta previa, y 7 pares de gemelos con malformaciones (3,3%). Como sólo logramos obtener 139 anamnesis, el porcentaje ascendería a 5,03% en cada caso. Según Ibieta, sin embargo, la incidencia de placentas previas es sólo de 1,13% y de gemelos de 1,05% en partos normales.

Señalamos 10 casos de factores activadores de malformaciones —en su mayoría, hipoxémicos— en enfermedades maternas durante la gestación.

Nuestro material no contiene casos seguros de embrio— y fetopatías virales. Se observó un caso de embriopatía serológica en cuyo transcurso nacieron dos niños, malformados. El gran descenso de lúes por el tratamiento con antibióticos se hace notar también en nuestra serie. Hasta el año 1949 encontramos 8 casos de malformaciones en hijos de madres luéticas y sólo dos en los años posteriores. No nos fué posible contribuir al capítulo de las "deficiencias alimenticias y malformaciones" por faltarnos las bases estadísticas para ello. Tampoco podemos hacerlo sobre malformaciones por irradiación.

De lo dicho anteriormente se desprende que el factor hipoxémico es el más común entre los exógenos, en la génesis de las malformaciones de nuestra serie.

Merece especial atención la combinación de diversos factores en varios casos de malformaciones de origen exógeno, con anamnesis conocidas. Poseemos, por ejemplo, 34 observaciones con factores hipoxémicos (abortos, hemorragias en la primera parte del embarazo, gemelos, trastornos placentarios, pelvis estrecha). Al mismo tiempo se observó ocasionalmente que estos trastornos estaban relacionados entre sí, fuera de los factores precitados en estos 34 casos, observamos 6 casos de enfermedad materna (gestosis, lúes) como asimismo anotaciones sobre condiciones sociales extremadamente pobres. Además en 17 de los 34 casos existen datos sobre trastornos por edad avanzada y multiparidad y 5 casos con influencias hereditarias. Los agentes trastornadores de este último grupo se interpretan a me-

nudo en relación causal con los trastornos hipoxémicos arriba citados; a pesar de eso, queda sin explicación un gran número de estas combinaciones. También **Ruebsaamen** y **Leder** en su trabajo indican tales correlaciones y opinan que es difícil determinar en muchos casos el factor dominante. En relación a este tema volvemos a los experimentos de **Landauer,** quien logró aumentar la penetrancia de un gene mediante influencias externas. Deseamos volver a citar también el factor sensibilidad de **Child,** es decir, predisposición endógena para la génesis de las malformaciones desencadenadas por factores externos. Por la preponderancia de anomalías condicionadas exógenamente, nos parece lógico pensar no sólo en una labilidad hereditaria que requiere un estímulo exógeno para su aparición sino también en la posibilidad de una adición de varios factores exógenos.

Diversos autores **(Buechi, Ehrart, Murphy)** han observado una cierta dependencia de la clase de malformación de la edad y paridad de la madre. La mayoría de nuestras primíparas eran mujeres jóvenes, mientras que las multíparas eran mujeres mayores. Por esta razón podemos afirmar junto con los autores precitados que hijos de madres añosas están más expuestos a vicios cardíacos, hidrocefalia y mongolismo. Entre los hijos de mujeres jóvenes se vió mayor incidencia de anencefalias. Las malformaciones observadas entre los otros grupos exhibían varias veces una acentuada preferencia por ciertos sistemas orgánicos, así, por ejemplo, la frecuencia de malformaciones cardíacas en gemelos, y del sistema óseo en placenta previa. Nuestras cifras al respecto son demasiado reducidas para poder apreciarlas. Las razones por una preferencia orgánica en madres más jóvenes o más viejas se desconocen aún. Pueden suponerse sí, modos de trastornos que tienen distintos efectos en tiempo e intensidad, por lo cual desencadenarían malformaciones definidas, es decir, específicas para su fase.

De nuestros resultados se desprende que una profilaxis de los trastornos durante el período inicial del embarazo sería muy poco eficaz, aunque sería de interés estudiar los casos no incluídos aquí. Podría evitarse, quizás, el desarrollo de una malformación si se trataran en forma enérgica, las infecciones virales del primer período del embarazo, por muy leves que fueran.

RESUMEN

En el material de autopsias de 10 años se examinaron 231 casos de malformaciones. Generalmente, es decir, en 87,4% se trataba de niños hasta la edad de un año. Nuestros valores de la incidencia de afección preferente de los distintos sistemas orgánicos, están de acuerdo en principio con las cifras de otros autores. Con respecto a las autopsias en general se encontraron 1,47% de malformaciones del sistema nervioso central (SNC), incluyendo los órganos de los sentidos, 0,94% cardiovasculares, 0,91% renales y de las vías urinarias descendentes. Más de la

tercera parte eran malformaciones múltiples. El centro de nuestro trabajo está constituído por las investigaciones sobre correlaciones y complejos de anomalías, especialmente entre las malformaciones del SNC, esqueleto, sistema cardio-vascular y aparato uropoyético.

Se observó una curva ascendente en la incidencia de malformaciones entre los años 1945-1954, que se exterioriza en especial en las cardíacas. A pesar de que éstas se diagnotiscan y se someten a tratamiento con más frecuencia, hoy en día, por el aumento del interés clínico, no pueden interpretarse aún las razones de tal ascenso.

En la introducción de este trabajo se tratan en detalle las investigaciones experimentales importantes para la etiología de las malformaciones, como también los resultados de las investigaciones etiológicas de malformaciones humanas.

Aun dentro de nuestras limitadas posibilidades, nuestro ensayo de interpretación etiológica confirma las principales experiencias hechas por otros. Los testimonios de las madres eran dudosos, en especial en las embrio y fetopatías. Tanto en este campo como en el del problema de "deficiencias alimenticias y malformaciones", se precisan futuros estudios, especialmente clínicos.

Nuestro material en concordancia al de otros autores exhibe la cierta dependencia que existe entre distintas malformaciones infantiles y la edad y pariedad de la madre.

Notoria era la frecuencia de factores trastornadores acoplados en nuestra serie de malformaciones, explicable por la actividad conjunta de factores endógenos y exógenos, según la acepción de Child, o de los factores exógenos entre sí.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden an einem zehnjaehrigen Sektionsgut 231 Missbildungsfaelle untersucht. Hauptsaechlich, d. h. in 87,4% handelte es sich um Kinder bis zu einem Jahr. Die gefundenen Werte ueber Haeufigkeit des Befalls bevorzugter Organsysteme entsprachen im wesentlichen den Literaturangaben. Nach ihrem jeweiligen Anteil unter unseren Gesamtsektionen fanden wir 1,47% Missbildungen des Zentralnervensystems einschliesslich der Sinnesorgane, 0,94% Herz und Gefaessmissbildungen und 0,91% Fehbildungen der Niere und ableitenden Harnwege. In ueber einem Drittel unserer Faelle wurden Mehrfachmissbildungen beobachtet. Im Mittelpunkt unserer Arbeit standen Untersuchungen ueber Korrelationen und Anomaliekomplexe, insbesondere unter den Missbildungen des ZNS, Skelettsystems, Herz und Gefaessystems und des uropoetischen Apparates.

Es wurde an unserem Material eine "ansteigende Missbildungskurve" von 1945 bis 1954 festgestellt, die sich besonders deutlich bei unseren Herzmissbildungen darstellen liess. Obwohl wegen zunehmenden klinischen Interesse vor allem Herzmiss-

bildungen heute haeufiger erkannt und behandelt werden, lassen sich die endgueltigen Gruende fuer das Ansteigen unserer Missbildungen nicht eindeutig klaeren.

Im einleitenden Teil dieser Arbeit wurde ausfuehrlich auf die fuer die Aetiologie von Missbildungen wichtigen experimentelle Forschungen sowie auf die Ergebnisse aetiologischer Untersuchungen von menschlichen Missbildungen hingewiesen.

Trotz begrenzter Moeglichkeiten bestaetigte auch unser Versuch einer aetiologischen Klaerung die bedeutendsten bisher gewonnenen Erfahrungen. Ungenuegende Aussagen der Muetter wurden besonders bei Embryo— und Fetopathien bemerkbar. Auf diesem Gebiet sowie hinsichtlich des Problems "Mangelernaehrung und Missbildungen" sind weitere, besonders klinische Erfahrungen abzuwarten.

An unserem Material wurde ebenfalls in Uebereinstimmung mit anderen Autoren eine gewisse Abhaengigkeit bestimmter kindlicher Missbildungen von Alter und Paritaet der Muetter deutlich.

Eine Haeufigkeit von gekoppelten Stoerfaktoren unter unseren Missbildungen war auffallend. Zur Erklaerung dieser Erscheinung wird an ein Zusammenwirken endogener und exogener Faktoren im Sinne Childs oder exogener Faktoren unter sich gedacht.

SUMMARY

Two hundred and thirty-one malformations were studied from the material of autopsies of 10 years. The majority, that is to say, an 87,4% delt with children up to the age of 1 year, Our values of the incidence of the preferred affection of the different organic sytems agree, in principle, with the figures of other authors. With respect to the autopsies in general 1,47% of malformations of the central nervous sytem, including the sense-organs, were found; 0,94% cardio-vasculars, and 0,91% kidney and 0,91% kidney and the descending urinary tract malformations. The centre of our work is formed by the investigation of the correlations and complexes of abnormalities, especially among the malformations of the central nervous system, the skeleton the cardio-vascular system and the uropoyetic system.

An ascendant curve in the incidence of malformations between the years 1945-1954 was observed, which showes itself specially in the cardiac malformations. In spite of the fact that these are diagnosed and treated with more frequency today, due to the growth of clinical interest, the reason of said ascendancy still cannot be explained.

In the introduction of this work, the experimental investigations, important for the etiology of malformations were delt wich in detail as also the results of the etiological investigations of human malformations.

Even in our limited possibilities our essay of etiological interpretation confirms the principal experiments made by others. The testimonies of the mothers were doubtful especially in the embrio and fetopathies. In this field, as also in that of the

problem of "deficient alimentation and malformations" future studies, especially clinical ones are necessary.

Our material in accordance with that of other authors, shows, the certains dependence which exists between the different infantile malformations and the age and "pariedad" (number of child-births) of the mother.

The frequency of disturbing factors in our serie of malformations was notable, but this is explained by the joined activity of endogene and exogene factors, according to Child or of exogene factors, among themselves.

BIBLIOGRAFIA

Manuales y Obras de consulta

I.—BOENIG, H.—Leitfaden der Entwicklungsgeschichte. Leipzig, Thieme, 1944.

II.—BUECHNER, F. y cols.—Handbuch der Allgemeinen Pathologie. I. Entwicklung. —Wachstum. Berlin, Springer, 1955.

a) Lehmann, F. E. Die embryonale Entwicklung; Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie.

b) Werthemann, A. Allgemeine Teratologie mit besonderer Beruecksichtigung der Verhältnisse beim Menschen.

III.—BUECHNER, F. Spezielle Pathologie, München, Urban & Schwarzenberg, 1955.

IV.—BÜRGER, M.—Einführung in die pathologische Physiologie. Leipzig, Thieme 1949.

V.—CATEL, W.—Differential-Diagnostische Symptomatologie von Krankheiten des Kindesalters. Stuttgart, Thieme, 1951.

VI.—HENKE, F, LUBARSCH, O. y ROESSLE, R.—Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin, Springer, 1924-52.

a) Moenkeberg, J. G.—Herz und Gefaesse.

b) Werthemann, A.—Bewegungsapparat; Entwicklungsstörungen der Extremitäten.

VII.—KAUFMANN, E. y GRUBER, G. B.—Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin, de Gruyter, 1938.

VIII.—LAUBENTHAL, F.—Leitfaden der Neurologie. Leipzig, Thieme, 1950.

IX.—LENZ, C. F. y cols.—Menschliche Erblehre und Rassenhygiene. Muenchen, J. F. Lehmann, 1936.

X.—MIKULICZ-RADECKI, F. von.—Geburtshilfe des praktischen Arztes. Leipzig, Barth, 1950.

XI.—MITCHELL-NELSON.—Texbook of Pediatrics. Philadelphia, Saunders, 1950. Lyon, R. A. Congenital Heart Disease.

XII.—POTTER, E. L.—Pathology of the Fetus and the Newborn. Chicago, Year Book Publ., 1952.

XIII.—ROESSLE, R. y ROULET, F.—Mass und Zahl in der Pathologie. Berlin, Springer, 1952.

XIV.—ROKITANSKY, K. von.—Lehrbuch der Pathologischen Anatomie. Viena, W. Braumueller, 1856.

XV.—ROMINGER, E.—Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin, Springer, 1950, véase contribución de Rudder, B.

XVI.—SCHWALBE, E.—Die Morfologie der Missbildungen des Menschen und Tieres. Jena, G. Fischer, 1906-37.

a) Allgemeine Missbildungslehre.

b) Die Doppelmissbildungen.

c) Die Einzelmissbildungen:

1.—Die Missbildungen der Aeusseren Form por Schwalbe, E., Kermauner, F.

2.—Missbildungen der einzelen Organe und Organsysteme, por Gruenberg, K. Schwalbe, E., Josephy, H. Gruber, G. B. y Valentin, B.

3.—Missbildungen der einzelen Organe und Organsysteme por Hippel, E. von, Ernst, Kermauner, F., Herxheimer, G., Peckert, Marx, Bettmann, Schneider, Binder, A., Gruber, G. B., Anders, H. E., Kraus, E. K., Wurm, H., Hueckel, R., Putschar, W.

4.—Entwicklungsstorungen des postfoetalen Lebens. A. Dietrich. Gewebsmissbildungen. G. Herxheimer.
XVII.—SCHWIEGK, H. y JORES, A.—Lehrbuch der Inneren Medizin. Berlin, Springer, 1949.

Publicaciones aisladas

1.—Abbott, M. E.—Citado por XI.
2.—Abbott, M. E.—Citado por Jacobi y cols.
3.—Abbott, M. E.—Lancet 2 : 164, 1929 (citado por Gloor).
4.—Ahlfeld, F.—Citado por XVI c).
5.—Albough, C. H.—J. A. M. A. 129 : 719, 1945.
6.—Andersen, J.—Zentralbl. all. Path. 84 : 49, 1948/49.
7.—Apert.—Citado por Flinker.
8.—Ariztía, A., Martínez, F., Howard, J. y Latorre, M. Rev. Chil. Ped. 25 : 501, 1954.
9.—Aschenheim, E.—Münchn. med. Wchschr. 62 : 1480, 1920.
10.—Babes, V.—Virchows Arch. 124 : 562, 1891.
11.—Babes, V.—Citado por Flinker.
12.—Baggenstoss, A. H.—Med. Clin. N. América, Julio 1951, p. 987.
13.—Bamatter, F.—Citado por IIb.
14.—Bauer, F. y Astbury, E.—Am. Heart J. 27 : 638, 1944.
15.—Beeretz, K.—Citado por Ruebsaamen.
16.—Bedford, D. E., Papp, C. y Parkinson, J.—Citado por Derra y cols.
17.—Bell, E. T.—Citado por Baggenstoss.
18.—Benda, C. E.—Citado por Windorfer y Hettler.
19.—Bessel-Hagen.—Citado por VIb.
20.—Bickenbach, W.—Deutsche med. Wchnschr. 79 : 1943, 1954.
21.—Black-Schaffer, B. Am. J. Obst. & Gynec. 59 : 656, 1950.
22.—Bock.—Citado por XVI c) 2.
23.—Boehm, M.—Citado por VIb.
24.—Boehmig, R.—Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 31 : 300, 1939.
25.—Bolt, W., Knipping, H. W., Valentin, H. y Venrath, H.—Deutsche med. Wchnschr. 78 : 628, 1953.
26.—Bonnet, R.—Citado por XVI4.
27.—Born, E.—Zentralbl. allg. Path. 91 : 462, 1954.
28.—Bostroem.—Citado por Motzfeld.
29.—Bourquin, J. B.—Citado por IIb.
30.—Bredt, H.—Virchows Arch. 296 : 114, 1935.
31.—Bredt, H.—Ergebn. allg. Path. 30 : 77, 1936.
32.—Buechi, E. C.—Citado por IIb.
33.—Buechner, F.—Klin. Wchnschr. 26 : 38, 1948.
34.—Buechner, F., Maurath, J. y Rehn, J.—Klin. Wchnschr. 24 : 137, 1946.
35.—Buechner, F., Ruebsaamen, H. y Rottweiler, G.—Naturwiss. 38 : 142, 1951.
36.—Buenau, H. von Frankfurt. Ztschr. Path. 34 : 98, 1926.
37.—Bugbee y Wollstein.—Citado por Gruber XVI c.
38.—Burke, B. S., Harding, V. V. y Stuart, H. C.—J. Ped. 23 : 616, 1943.
39.—Burke, B. S. y Stuart, H. C.—J A. M. A. 137 : 119, 1948.
40.—Burkhardt, L.—Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 36 : 402, 1953.
41.—Burkhardt, L.—Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 39 : 314, 1956.
42.—Cailloud, H.—Virchows Arch. 218 : 64, 1915.
43.—Callahan, Russel y Smith.—Citado por Simón.
44.—Carpenter-Langmead, G.—Citado por VIb.
45.—Catel, W. y Krauspe C. A.—Citado por Ruebsaamen.
46.—Chiari, H.—München. med. Wchnschr. 97 : 1171, 1955.
47.—Chiari, H.—Citado por XVIc3.
48.—Child, M.—Citado por Koehn.
49.—Collett, R. W. y Edwards, J. E.—Surg. Clin. N. América. Agosto 1949, p. 1245.
50.—Collins, D. C.—Citado por Baggenstoss.
51.—Cruveilhier, J.—Citado por Gruber XVI c.
52.—Curtius y Lorenz.—Zentralbl. Neurol. 149 : 1, 1921.
53.—Davidson, W. M. y Ross, G. J. M.—J. P. 68 : 459, 1954.
54.—Debrunner, H.—Schweiz. med. Wchnschr. 75 : 981, 1945.
55.—Derra, E., Bayer, O. y Grosse-Brockhoff, F.—Deutsche med. Wchnschr. 80 : 1277, 1955.
56.—Derra, E., Bayer, O. y Loogen, F.—Deutsche med. Wchnschr. 81 : 1, 1956.

57.—Dilg, J.—Virchows Arch. 91 : 193, 1883.
58.—Doerr, W.—Virchows Arch. 310 : 304, 1943.
59.—Doerr, W.—Deutsche. med. Wchnschr. 79 : 349, 1954.
60.—Doerr, W.—Beitr. path. Anat. 115 : 1, 1955.
61.—Donoso Medina, F.—Rev. Chil. Ped. 26 : 113, 1955.
62.—Dontenwill, W.—Ztschr. Krebsf. 59 : 56, 1953.
63.—Dost, F. H. y Rind, H.—Deutsche med. Wchnschr. 81 : 333, 1956.
64.—Dous, R.—Citado por IIb.
65.—Dunham, Ch. L., Cronkite, E. P., LeRoy, G. V. y Warren, Sh.—J. A. M. A. 147 : 50, 1951.
66.—Duraiswami, P. K.—Citado por Ruebsaamen (1952).
67.—Ehrat, R.—Citado por IIb.
68.—Eichmann, E. y Gesenius, H.—Arch. Gynäk. 181 : 168, 1952.
69.—Engel, G.—Citado por XVIc2.
70.—Engels, A.—Zentralbl. allg. Path. 84 : 290, 1948/49.
71.—Eternod.—Citado por XVIc3.
72.—Fick, K. A.—Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 36 : 410, 1953.
73.—Fischel, A.—Citado por XVI.
74.—Fischer, B.—Citado por Born.
75.—Flinker, A.—Virchows Arch. 280 : 546, 1931.
76.—Francois, J. y Verriest, G.—Bull. Féd. Soc. Gynéc. et obst. 7 :109, 1955.
77.—Frangenheim.—Citado por XVI.
78.—Frey, E. K.—Deutsche med. Wchnschr. 77 : 477, 1952.
79.—Gallera, J.—Acta anat. 11 : 549, 1950.
80.—Gallois, M.—Citado por XVI.
81.—Garcés, H. y Escallón, J.—Rev. Chil. Ped. 26 : 91, 1955.
82.—Garrod, Jr.—Citado por XV.
83.—Gelfmann, R. y Levine, S. S.—Am. J. M. Sc. 204 : 324, 1942.
84.—Gesenius, H.—Citado por Grebe y Windorfer.
85.—Gesenius, H.—Citado por Glatzel.
86.—Geyer, H.—Citado por IIb.
87.—Gillman, J., Gilbert, Ch. y Gillman, Th.—South African J. M. Sc. 13 : 47, 1947. (Citado por IIb).
88.—Giordano, A.—Verhandl, deutsch, path. Gesellsch. 31 : 306, 1939.
89.—Giordano, A. y Fraccaro, M.—Zentralbl. allg. Path, 91 : 310, 1953.
90.—Giroud, A.—Ber. allg. u. spez. Path. 22 : 255, 1954.
91.—Giroud, A. y Lefebvres-Boisselot, J.—C. rend, Assoc. Anat. 68 : 535, 1952.
92.—Giroud, P.—Ber. allg. u. spez. Path. 17 : 20, 1953.
93.—Glanzmann, E.—Citado por V.
94.—Glatzel, H.—Deutsche med. Wchnschr. 80 : 1879, 1955.
95.—Gloor, F.—Ann. paediat. 181 : 99, 1953.
96.—Goessnitz, W. von.—Citado por XVI.
97.—Golder.—Citado por Nevinny-Stickel y Lechtenberg.
98.—Goldschmidt.—Citado por Grebe.
99.—Goldstein, L. y Murphy, D.—Am. J. Obst. & Gynec. 18 : 189, 1929.
100.—Gragert, O.—Citado por Ruebsaamen.
101.—Graham, G. L.—Citado por Collett y Edwards.
102.—Granata, G., Benzini, A. y Parancan, L.—Deutsche med. Wchnschr. 77 : 1554, 1952.
103.—Grebe, H.—Geburtsh. u. Frauenh. 12 : 333, 1952.
104.—Grebe, H.—Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 36 : 398, 1953.
105.—Grebe, H.—Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 36 : 411, 1953.
106.—Grebe, H.—Med. Klin. 48 : 297, 1953.
107.—Grebe, H.—Ztschr. menschl. Vererb. u. Konstitutionslehre 31 : 334, 1953.
108.—Grebe, H. y Wiedemann, H. H.—Acta genet. med. et gemel. 2 : 203, 1953.
109.—Grebe, H. y Wiedemann, H. R.—Ber. allg. u. spez. Path. 22 : 135, 1954.
110.—Grebe, H. y Windorfer, A.—Deutsche med. Wchnschr. 78 : 151, 1953.
111.—Gregg, N. M.—Tr. Opht. Soc. Australia 3 : 35, 1941 y 4: 119, 1944. (Cit. por II6).
112.—Greenhill, J. P.—Am. J. Obst. & Gynec. 37 : 624, 1939.
113.—Grob, M.—Citado por Derra y cols.
114.—Grob, M. y Rossi, E.—Helvet. paediat. acta 4:189, 1949.
115.—Grothe.—Citado por XVI c3.
116.—Gruber, G. B.—Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 31 : 228, 1939.
117.—Gruber, G. B.—Beitr. path. Anat. 93 : 457, 1934.
118.—Gruber, G. B.—Véase XVI.
119.—Gruber, G. B. y Kratzeisen.—Véase XVI c.

120.—Gruenberg, K.—Véase XVI c.
121.—Guenther, H.—Zentralbl. all. Path. 84 : 6, 1948/49.
122.—Guizetti, P. y Pariset, F.—Virchows Arch. 204 : 372, 1911.
123.—Gutmann, S.—Frankfurt. Ztschr. Path. 9 : 459 1912.
124.—Hale, F.—Am. J. Ophth. 18 : 1087, 1935.
125.—Haller, A. von.—Citado por Koehn.
126.—Haller, A. von.—Citado por XVI c 3.
127.—Hallervorden, J.—Citada por Koehn.
128.—Haneda.—Citado por V.
129.—Hanhart, E.—Deutsche med. Wchnschr. 78 : 1609, 1953.
130.—Hart, C.—Citado por Bolt y cols.
131.—Haymann, M.—Citado por XVIc.
132.—Hempel, C. H. y Schmidt, L.—Deutsche med. Wchnschr. 81 : 279, 1956.
133.—Henschke.—Citado por Fick.
134.—Hertwig, P.—Citado por de Rudder.
135.—Hodges, R. E., Hamilton, H. y Keetel, W. C.—Obst. & Gynec. Survey 9 : 352, 1953.
136.—Hofe von.—Citado por Gloor.
137.—Holst, G.—Citado por IIb.
138.—Huether, W.—Beitr. path. Anat. 114 : 161, 1954.
139.—Husler.—Citado en V.
140.—Ibieta E., L.—Hospital Clínico Regional, Concepción. Estadística Obstétrica, 1954.
141.—Idelberger, K.—Citado por v. Verschuer.
142.—Ingalls, T. H.—A. M. A. Am. J. Dis. Child. 74 : 147, 1947.
143.—Ingalls, T. H., Curley, F. J. y Prindle, R. A.—A. M. A. Am. J. Dis. Child. 8034, 1950
144.—Ingalls, T. H., Curley, F. J. y Prindle, R. A.—New England J. M. 247 : 758, 1952.
145.—Ivanowsky.—Citado por Born.
146.—Jacobi, J., Loeweneck, M. y Northolf, F.—Deutsche med. Wchnschr. 77 : 193, 1952.
147.—Jansen, M.—Citado por V.
148.—Jiménez, O. y Norris, B.—Soc. Pediat. Concepción 20 Oct. 1954.
149.—Job. T., Seibold, G. T. y Fitzmaurice, H. A.—Citado por IIb.
150.—Jost, A.—Geburtsh. u. Frauenh. 14 : 687, 1954.
151.—Kaeser, H.—Ann. paediat. 186 : 257, 1956.
152.—Kaiser, G.—Helvet. paediat. acta 4 : 470, 1955.
153.—Kalbfleisch, H.—Verhandl, deutsch. path. Gesellsch. 31 : 338, 1939.
154.—Kampmeir, O. F.—Citada por Ruebsaamen.
155.—Kaven, A.—Citado por IIb.
156.—Kaye, B. M.,, Rosner, D. C. y Stein, J. F.—Am. J. Obst. & Gynec. 65 : 109, 1953.
157.—Keller, W. y Vivell, O.—Ztschr. Kinderh. 71 : 42, 1952.
158.—Kettler, D. H.—Citada por Collett y Edwards.
159.—Klebanow, D.—Geburtsh. u. Frauenh. 9 : 420, 1949.
160.—Klebanow, D. y Hegenauer, H.—Med. Klin. 45 : 1198, 1950.
161.—Klipstein, L.—Citado por XVI c 3.
162.—Kloogmann, R.—Citado por IIb.
163.—Kloos, K.—Klin. Wchnschr. 29 : 557, 1951.
164.—Koehn, K.—Zentralbl. allg. Path. 88 : 246, 1952.
165.—Kohl.—Citado por XVIc3.
166.—Krausse, O.—Citado por XVIc3.
167.—Kundrat, H.—Citado por XVIc3.
168.—Ladd, W. E.—Paediatrics 6 : 9, 1950.
169.—Landauer, W.—Citado por Ruebsaamen.
170.—Landauer, W.—J. Exp. Zool. 120 : 469, 1952.
171.—Lauret, G.—Deutsche med. Wchnschr. 78 : 416, 1953.
172.—Leech, C. B.—Citado por XI.
173.—Lehmann, E.—Ztschr. f. Urol. Chir. 33 : 406, 1931.
174.—Leiva, G.—Soc. Pediat. Concepción, 11 Julio, 1956.
175.—Liebenam, L.—Ztschr. menschl. Vererb, u. Konstituoinslehre 22 : 373, 1939.
176.—Lohmann, K.—Citado por Schwiegk y Jores XVII.
177.—Longo, V. J. y Thompson, G. J.—J. Urol. 68 : 63, 1952.
178.—Luyken.—Citado por Schilling.
179.—McDonald, R. H.—A. H. A. Arch. Path. 50 : 358, 1950.
180.—McGinn, S. y White, P.—Citado por XI.
181.—Mall, F. P.—Citado por IIb.

182.—Mangold, O.—Citado por Koehn.
183.—Marchand, F.—Citado por XVI.
184.—Martinie-Dubousquet, J.—Berg. allg. u. spez. Path. 23 : 135, 1954.
185.—Meckel J. F.—Citado por XVI.
186.—Migeier.—Citado por V.
187.—Meyer, R.—Citado por XVI.
188.—Mikulcz-Radecki, F. von y Nevenny-Stickel, J.—Münch. med. Wchnschr. 97:1110, 1955.
189.—Monakow, C. von.—Citado por XVI3.
190.—Montgomery, G. L.—J. Nutrition 17 : 443, 1939.
191.—Morgagni, J. B.—Citado por XVI c3.
192.—Motzfeld, K. Beitr. path. Anat. 94 : 539, 1914.
193.—Mueller, H. jun.—Citado por Gloor.
194.—Mueller, H. A.—Arch. Gynäk. 182 : 149, 1952.
195.—Murakani, N.—Ber. allg. u. spez. Path. 23 : 138, 1954.
196.—Murphy, D. P.—Citado por IIb.
197.—Mushett, C. W.—Beitr. path. Anat. 113 : 367, 1953.
198.—Muzzo Pons. S.—Rev. Chil. Ped. 24 : 118, 1953.
199.—Nachtsheim, H.—Citado por Grebe.
200.—Naujoks, H.—Beitr. path. Anat. 113 : 221, 1953.
201.—Nelson, M. N., Asling, C. W. y Evans, H. M.—J. Nutrition 48 : 61, 1952.
202.—Nevinny-Stickel, H. y Lechtenberg, H. W.—Zentralbl. allg. Path. 93 : 123, 1955.
203.—Olim, C. B. y Turner, H. B.—J. A. M. A. 149 : 932, 1952.
204.—Ortega, R.—Rev. Chil. Ped. 20 : 252, 1949.
205.—Ostertag, B.—Ztschr. Urol. 47 : 339, 1954.
206.—Ostertag, B.—Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 31 : 239, 1939.
207.—Ostertag, B.—Verhandl. deutch. path. Gesellsch. 39 : 280, 1955.
208.—Ottweiler.—Citado por IIb.
209.—Panini, F.—Arch. Ostet. e ginec. 56 : 62, 1952.
210.—Panse, G. y Gierlich, J.—Virchows Arch. 316 : 135, 1949.
211.—Peacock, T. B.—Citado por XVI.
212.—Penrose, L. S.—Citado por Grebe.
213.—Pernkopf, E. y Wirtinger, W.—Virchows Arch. 295 : 143, 1935.
214.—Pfeiffer, L.—Citado por IIb.
215.—Phillpp, E.—Deutsche med. Wchnschr. 81 : 961, 1956.
216.—Poirier.—Citado por Motzfeld.
217.—Pratt-Thomas, H. R. y Cannon, W. M.—Am. J. Path. 22 : 779, 1946.
218.—Preisz, H.—Beitr. path. Anat. 7 : 245, 1890.
219.—Priebe, G.—Citado por Ruebsaamen.
220.—Reese, A. B.—Am. J. Ophth. 27 : 483, 1944.
221.—Rauchfuss, C.—Citado por Born.
222.—Reiss, H. J., Potel, J. y Krebs, A.—Ztschr. ges. inn. Med. 6 : 451, 1951.
223.—Ribbenrt, H.—Citado por Herxheimer.
224.—Rieger, H.—Deutsche med. Wchnschr. 77 : 1252, 1952.
225.—Roesler, H.—A. M. A. Arch, Int. Med. 54 : 339, 1934.
226.—Rosenbaum, R.—Frankfurt, Ztschr. Path. 41 : 137, 1931.
227.—Rosenthal.—Citado por Garcés y Escallón.
228.—Rudder, B. de—Véase XV.
229.—Ruebsaamen, H.—Roux Arch. 143 : 593, 1948.
230.—Ruebsaamen, H.—Beitr. path. Anat. 111 : 236, 1951.
231.—Ruebsaamen, H.—Beitr. path. Anat. 112 : 336, 1952.
232.—Ruebsaamen, H. y Leder, O.—Beitr. path. Aanat. 115 : 348, 1955.
233.—Russel, D. S.—Citado por XII.
234.—St. Hilaire, G.—Citados por XVI.
235.—Schilling, F.—Virchows Arch. 232 : 176, 1921.
236.—Schinz, H.—Citados por VIb.
237.—Schlipp, H.—Zentralbl. Gynäk. 79 : 1921, 1954.
238.—Schmitz, J. A.—Citado por XVI.
239.—Schroeder, H.—Zentralbl. Neurol, 168 : 390, 1938.
240.—Sell.—Citado por VIb.
241.—Shamer, R. F.—Am. J. Anat. 84 : 431, 1949.
242.—Shaner, R. F.—Am. J. Anat. 88 : 35, 1951.
243.—Simón, H.—Zentralbl. allg. Path. 91 : 173, 1954.
244.—Simpson, H. R.—Lancel 1 : 483, 1944.
245.—Sinclair.—Citado por Grebe.

246.—Snell, G. D.—Radiology 36 : 189, 1941.
247.—Spitzer, A.—Virchws Arch. 243 : 81, 1923.
248.—Stark, L.—Citado por Doerr.
249.—Steeger, A. y Kahan, R.—Rev. Chil. Ped. 26 : 257, 1955.
250.—Steiniger, F.—Ztschr. mensch. Vererb. u. Konstituionslehre 24 : 1, 1939.
251.—Steiniger, F.—Fortschr. Erbpath. 4 : 48, 1940.
252.—Stiefel, G. E.—Cardiología 18 : 257, 1951.
253.—Stieve, H.—Zentralbl. allg. Path. 89 : 180, 1952.
254.—Strassmann, P.—Arch. Gynäk. 67 : 11, 1902.
255.—Sturkie, P. D.—Citado por Ruebsaamen.
256.—Svesko, V.—Gynaecalogia 135 : 153, 1953.
257.—Swann, C.—Citado por Toendury.
258.—Swann, W. C.—Am. Heart. J. 43 : 900, 1953.
259.—Talbot, J. E.—Am. J. Obst. & Gynec. 8 : 271, 1924.
260.—Taussig, H.—Citado por Derra y cols.
261.—Terplan, K. L.—München. med Wchnschr. 97 : 1171, 1955.
262.—Toendury, G.—Deutsche med. Wchnschr. 76 : 1029, 1951.
263.—Toendury, G.—Deutsche med. Wchnschr. 77 : 1211, 1952.
264.—United Nations' Department of Economic Affairs, Statistic Office Demoghaphic Yearbook, 1952.
265.—Valentín, B.—Citado por Guenther.
266.—Valleix.—Citado por XVI.
267.—Verschuer, O. von.—Deutsche med. Wchnschr. 77 : 1245, 1952.
268.—Verschuer, O. von.—Citado por V.
269.—Vierordt.—Citado por XVI.
270.—Vrolik, W.—Citado por XVI.
271.—Warkany, J.—Citado por IIb.
272.—Warkany, J.—Advances Paediatrics 2 : 1, 1947.
273.—Warkany, J.—Paediatrics 7 : 607, 1951.
274.—Warkany, J. y Nelson, R. C.—Citado por IIb.
275.—Warkany, J., Nelson, R. C. y Schraffenberger, U. E.—A. M. A. Am. J. Dis. Child. 65 : 882, 1943
276.—Weigert.—Citado por Motzfeld.
277.—Wenner, R.—Gynaecologia 132: 307, 1951.
278.—Wenner, R. y Flammer, J.—Bull. schweiz. Akad. Wissensch. 8 : 543, 1952.
279.—Werthemann, A.—Ann. paediat. 171 : 187, 1947.
280.—Werthemann, A., Reiniger, M. y Thölen, H.—Schweiz. Ztschr. allg. Path. 13 : 756, 1950.
281.—Weyers, H.—Ann. paediat. 181 : 45, 1953.
282.—Wiener, A.S.—Citado por Philipp.
283.—Wille, L.—Citado por Koehn.
284.—Wilms, W.—Citado por XVI.
285.—Wilson, J. C., Roth, B. C. y Lembach, L.—Cit. por Grebe.
286.—Wilson, J. C, Roth, B C. y Warkany, J.—Am. J. Anat. 92 : 189, 1953.
287.—Wimhoefer, H.—Deutsche med. Wchnschr. 79 : 1941, 1954.
288.—Windorfer, A. y Hettler, W.—Deutsche med. Wchnschr. 79 : 1337, 1954.
289.—Winkel, F. von.—Citado por Ruebsaamen.
290.—Wolff y Donat.—Citado por Guenther.
291.—Yordan, E. y Desopo, D. A.—Am. J. Obst. & Gynec. 70 : 266, 1955.
292.—Ziegler, G., Padilla, A., Semprevivo, L. y Neira, M.—Rev. Chil. Ped. 25 : 522, 1954.