

Anomalías congénitas y enfermedades endocrinas

por

Gregorio Marañón

El problema de las anomalías congénitas tiene aspectos importantísimos en relación con la Genética y con la Embriología, que ahora no voy a tocar. Voy a referirme únicamente a un punto de la cuestión poco conocido, que es *la relación de las anomalías congénitas con las endocrinopatías*. Esta relación es evidente y aparece citada, al pasar, en algunos libros de Endocrinología o de Teratología, pero sin darla su verdadero valor. Hace ya muchos años que llamé la atención sobre la especial frecuencia con que los enfermos de las glándulas de secreción interna exhibían anomalías congénitas. En 1940 (1) (2) y en 1944 (3) expuse algunos de los datos que ahora voy a precisar, completándolos con el resultado de nuestras investigaciones en estos últimos años.

En todos los enfermos endocrinos examinamos siempre, con especial cuidado, no sólo la presencia en ellos de anomalías congénitas, sino la existencia de estas anomalías en otros familiares. Pero antes de exponer el resultado de estas investigaciones debo precisar lo que entendemos por anomalías congénitas.

La terminología teratológica y embriológica adolece de gran confusión, siendo éste, a mi juicio, uno de los motivos de desconocimiento de muchos clínicos en estos importantes problemas. Comprendemos como *anomalías congénitas*, por una parte, las *malformaciones anatómicas* que aparecen desde el nacimiento, manifestándose no como procesos patológicos, esto es, sin depender de una etiología accidental determinada, y sin evolución cíclica, durando tanto como la vida del individuo; y, por otra parte, las *enfermedades congénitas*, esto es, procesos patológicos que se manifiestan, ya desde las primeras fases de la vida extrauterina, ya en el transcurso de la evolución, pero siempre con las características de ausencia de etiologías conocidas, accidentales y de un curso no cíclico, sino ligado a la vida del individuo.

La distinción entre *malformaciones y enfermedades congénitas* es puramente clínica, pues unas y otras dependen de alteraciones embrionarias en su más amplio sentido; alteraciones embrionarias que pueden afectar a la forma del organismo originando las malformaciones o a la función de órganos y sistemas determinados, dando lugar a la enfermedad. Pero estas enfermedades congénitas, a su vez, dependen, indudablemente, o de malformaciones de los órganos o de perturbaciones metabólicas o de otras alteraciones del equilibrio funcional que tienen siempre un substratum anatómico.

Tanto las malformaciones congénitas como las enfermedades congénitas pueden aparecer esporádicamente o con carácter familiar y hereditario. En el primer caso, cuando la malformación aparece esporádicamente, puede pensarse en una alteración ocurrida durante la vida embrionaria, justificando la frase, tan repetida, de que, la teratología es la patología del embrión, la función de los órganos del embrión es, como decía Matías Duval, la morfogénesis; y la perturbación de esta morfogénesis es la malformación. En el caso de las anomalías familiares y hereditarias, habría que pensar en una alteración cromosomal transmitida de padres a hijos. Pero también es difícil de establecer esta diferencia entre lo esporádico y lo hereditario, pues anomalías que parecen esporádicas pueden ser manifestaciones hereditarias de anomalías de carácter recesivo, cuyos antecedentes genealógicos no nos ha sido posible descubrir. Si se tiene en cuenta —y muchos lo olvidan— que lo que se hereda no es siempre *la misma anomalía*, sino muchas veces *la predisposición a las anomalías*, y que éstas, en virtud de la ley de la mutación hereditaria puede cambiar de padres a hijos, entonces advertimos que, en efecto, muchas anomalías que parecían esporádicas no lo son en realidad, pues en generaciones anteriores existieron otras anomalías, que se deben valorar.

Otro punto que conviene comentar es el de la imprecisión de los límites de las anomalías congénitas. En algunos casos el carácter anormal de un determinado detalle anatómico es indudable. El caso más extremo es el de las monstruosidades; pero entre la monstruosidad y lo normal hay una serie gradual de matices, siendo prácticamente imposible trazar la frontera donde empieza lo anormal y donde termina lo fisiológico. Si, por ejemplo, se aplica un criterio riguroso a la forma e implantación de las orejas y de los dientes, a la morfología del cráneo, a la distribución del vello y del cabello, etc., apenas habría seres humanos que no pudieran incluirse entre los portadores de anomalías. Nosotros, con un criterio clínico, sólo computamos las malformaciones o enfermedades congénitas notorias, aquéllas de las que el propio individuo o los que le rodean se han dado cuenta por apartarse llamativamente de la normalidad. Son pocas las anomalías de consideración que pasan inadvertidas al ojo empírico y podemos conformarnos con ese criterio, con algunas excepciones como la rara y discreta mancha azul mongólica o ciertas alteraciones de las uñas, etc., que escapan a la observación; o bien, las anomalías esqueléticas que, en muchas ocasiones, no dan síntoma alguno; o, finalmente, cier-

tas malformaciones urinarias o genitales que pueden ser hallazgo de la autopsia. Naturalmente todos estos trastornos los debemos incluir en nuestro estudio.

Pues bien, con este criterio clínico restringido, hemos encontrado anomalías congénitas llamativas en el 7 por 100 de una serie de 4.000 de nuestros enfermos endocrinos. En esta estadística no se incluyen, repito, pequeñas anomalías, como nevi discretos y otras, sino sólo las que llaman la atención como anormalidades de la forma; o las alteraciones anatómicas considerables que descubre la radiografía o la autopsia. Si añadimos estas anomalías menores, la proporción sube a 21 por 100. De todos modos, nuestra estadística demuestra la importancia de la coincidencia entre anomalías y endocrinopatías. Según la clásica estadística de Puech la proporción de las anomalías o «hemiteries», como se decía en su tiempo, es de menos de 0,5 por 100 en la totalidad de los seres humanos. La diferencia de esta estadística con la nuestra, es notoria, aun teniendo en cuenta que Puech se refería a individuos sanos y nosotros a enfermos. Por otra parte, hemos revisado 2.000 historias clínicas de enfermos de medicina interna diversos, no endocrinos, y el número de anomalías hallados era sólo de 1,5 por 100.

La coincidencia de las anomalías congénitas con las endocrinopatías aparece en todas y en cada una de estas endocrinopatías: en las enfermedades hipofisarias, tiroideas, paratiroides, pancreáticas, suprarrenales, gonadales; *pero la mayor frecuencia corresponde a las enfermedades hipofisarias o hipofiso-hipotalámicas*, sobre todo en la acromegalia, el infantilismo y enanismo, y el síndrome adiposo-genital. Luego volveré sobre la importancia de esta frecuente coincidencia de las malformaciones con las hipofisopatías.

Las anomalías que hemos encontrado coincidiendo con las endocrinopatías son, prácticamente, todas. En una de mis publicaciones (1944) (3) he enumerado las vistas hasta entonces por mí; y a esta lista podría agregar ahora algunas más: anomalías de los dedos, retinitis pigmentada, hipertrofia de las mamas, anomalías cardíacas, anomalías renales, megacolon y dolicocon congénitos, hepatomegalia por enfermedad glucogénica, neuro-fibromatosis, albinismo, vitiligo, discromias diversas, nevi hipertróficos, dermatolisis, lipomatosis simétrica, defectos congénitos de la refracción ocular, diversas discondroosteosis del cráneo, acondroplasia, mongolismo, idiotismo amaurotico, oligofrenia constitucional, etiopismo, fragilidad ósea, anemia hemolítica, miopatías, espina bífida, diversas otras malformaciones del raquis, sordo-mudez congénita, inversión de vísceras.

No he podido establecer reglas generales sobre la preferencia de la combinación de determinadas enfermedades endocrinas con determinadas anomalías. Únicamente puedo citar, a este respecto, la frecuencia de los grandes nevis hipertróficos en la acromegalia; y la de las discromias que luego detallaré, en las alteraciones hipofisarias en general; más la conocida coincidencia de las anomalías de los dedos y la retinitis pigmentada con el síndrome adiposo-genital, hipotalamo-hipofisario.

De nuestros casos de combinación de endocrinopatías con anomalías congénitas, el 69 por 100 eran varones. Esta predilección es doblemente llamativa, pues

el total de las endocrinopatías estudiadas acusa un predominio de sexo femenino (65 por 100 mujer).

Es interesante consignar que en una mayoría de casos la endocrinopatía se combinaba con más de una anomalía congénita, siguiendo la regla de *la multiplicidad de las anomalías*. Es, en efecto, frecuente que se presenten varias anomalías en un mismo individuo. Ya había sido observado de antiguo y recientemente ha insistido sobre ello Debré (4). A esta ley de la multiplicidad de las anomalías se puede agregar la de *la mutación familiar y hereditaria de las anomalías*, esto es, que en las familias con predisposición a las anomalías, los diferentes individuos ostentan anomalías distintas, por ejemplo, un hermano sindactilia y otro labio leporino; o bien, un padre anomalías dentarias y el hijo angiomas, etc.

Le Double definió la ley que lleva su nombre, según la cual «quand on observe plusieurs anomalies chez un même individu, ces anomalies portent d'ordinaire sur les organes qui ont le même origine embryologique et dont le développement est synchronique». A veces esta ley se confirma; por ejemplo, en uno de nuestros casos de enanismo hipofisario había una serie de anomalías relacionadas con una perturbación mesodérmica: tendencia hemorrágica (hemofilia) con anomalías del riñón y del ureter; pero en otras muchas ocasiones, la multiplicidad de las anomalías corresponde a varios esbozos embrionarios: recordaré la frecuente combinación del síndrome adiposo-genital con retinitis pigmentada, polidactilia, anomalías cardíacas y oligofrenia; o bien, otros casos de hemofilia con sordo-mudez o con amaurosis, etc.

El caso más frecuente de endocrinopatía y anomalías congénitas es el que acabo de citar, el llamado *síndrome de Laurence-Moon*, y también de *Laurence-Bardet* o *Bardet-Biedl*. En este síndrome hay, como es sabido, por una parte un síndrome adiposo-genital típico, idéntico al que se observa en las lesiones hipofiso-hipotalámicas habituales; y, por otra parte, una serie de anomalías congénitas que, en los casos puros, son: polidactilia, retinitis pigmentada y oligofrenia. Pero al lado de estos casos que reproducen la descripción clásica, hay otros en los que el síndrome adiposo-genital se combina con diferentes otras malformaciones como sindactilia, enanismo, nevi pigmentados sin retinitis (caso nuestro); o síndrome adiposo-genital con retinitis pigmentada, sordomudez congénita y discromias, sin polidactilia (caso nuestro) (5); o bien, los síntomas aparecen dispersados en la familia, como en esta observación: un hermano con síndrome adiposo-genital, gigantismo de las cuatro extremidades y retinitis pigmentada; otro hermano, con síndrome adiposo-genital y tumor hipofisario, sin anomalías congénitas; y el tercer hermano sin síndrome adiposo-genital ni anomalías morfológicas, pero con oligofrenia congénita, que, para nosotros, es también una anomalía. Hay, pues, un gran grupo de síndromes que podemos llamar *Síndrome adiposo-genital con malformaciones congénitas*, en el que está incluido el síndrome de Laurence Moon Bardet clásico y todas las otras posibles variedades como las que acabo de citar y seguramente otras muchas. De

estos síndromes adiposo-genitales con malformaciones congénitas hemos visto 14 observaciones.

Muy frecuente es también la combinación de las anomalías congénitas del corazón con diversas endocrinopatías, principalmente con el infantilismo y el enanismo constituyendo el síndrome clásicamente conocido con el nombre de *infantilismo o enanismo cardíaco*. Mi experiencia alcanza a 32 casos de este síndrome. Es frecuente que, además de la cardiopatía congénita, se asocie, al enanismo o infantilismo, alguna otra anomalía. En mis casos he recogido la presencia de diversos nevi, espina bífida, fragilidad ósea, oligofrenia congénita, sordomudez y sobre todo mongolismo. Estos casos de *infantilismo cardíaco*, se interpretaban clásicamente como si el retraso morfológico fuera una consecuencia de la lesión cardíaca. Es evidente que toda perturbación grave de las grandes funciones vegetativas, durante la época del desarrollo, puede influir en la inhibición del crecimiento morfológico. Pero a mí siempre me ha parecido excesivamente simplista esta explicación de los infantilismos cardíacos. En primer lugar, porque muchas de estas cardiopatías apenas perturban la mecánica circulatoria y, por lo tanto, la nutrición de los tejidos; tal ocurre en algunos casos de persistencia del conducto arterioso, en los que el conflicto circulatorio es mínimo y, sin embargo, se acompañan de intenso infantilismo o enanismo. En segundo lugar, la clínica nos enseña que hay niños con lesiones circulatorias graves, ya congénitas, ya adquiridas en los primeros tiempos de la vida extraterina que, no obstante, coinciden con un buen desarrollo morfológico. En tercer lugar, nos enseña la clínica igualmente que cuando una enfermedad general grave perturba la fisiología infantil, lo que suele suceder es que el niño, a la vez que crece precariamente, presenta síntomas de grave desnutrición; tal ocurre, por ejemplo, en las diarreas graves y prolongadas de la primera infancia; en suma, aparece un *cuadro hipoevolutivo y caquéctico*, bien distinto del infantilismo o el enanismo que, generalmente, coincide con un buen estado general. Y, por último, en algunos de estos enanos cardíacos hay otros signos, entre ellos las alteraciones de la silla turca, que aseguran la responsabilidad de la hipofisis en el trastorno del crecimiento.

Por todo ello yo he preferido siempre la explicación de que, en estos casos se trata, como en tantos otros, *de la coincidencia de una lesión endocrina de la hipófisis, responsable del infantilismo, con una anomalía congénita, la cardiopatía*. Esta interpretación ha recibido, sin embargo, en los últimos tiempos, una contradicción importante, al publicarse algunos casos de infantilismo con cardiopatía, operados de ésta, en los que, según los autores, se observa, tras la intervención por una parte el restablecimiento del equilibrio circulatorio y, por otra parte, el crecimiento del niño. Quedaría así demostrado, casi experimentalmente, que el infantilismo dependía de la malformación circulatoria. Yo no tengo experiencia personal suficiente para juzgar este interesante aspecto del problema. En realidad, esta experiencia no existe todavía, para nadie, pues aun ha pasado poco tiempo para juzgar el porvenir lejano de estos operados. El que al principio mejore el estado

general de estos niños y crezcan con alguna rapidez, no quiere decir que a la larga, su infantilismo se cure. Cuando vemos, en algunos de estos casos, las alteraciones de la silla turca que traducen una evidente lesión hipofisaria, nos es muy difícil admitir que los síntomas relacionados con dicha lesión se puedan modificar al restablecerse la circulación. En estos últimos tiempos sólo he podido observar un caso de infantilismo y persistencia del conducto arterioso, operado, un año después de la intervención. Era evidente que el estado general había mejorado y que se había acelerado discretamente el ritmo del crecimiento; pero seguía siendo un infantil; y sospecho que lo seguirá siendo mientras viva.

Un síndrome susceptible de la explicación endocrina y congénita, es el descrito por Albright, que lleva su nombre (*Síndrome de Albright*), que consiste, como es sabido, en trastornos del esqueleto, que recuerdan a la osteosis fibro-quística, con discromias segmentarias y, por último, con pubertad precoz.

El sentido congénito de las discromias y de la osteosis y su coincidencia con la maduración precoz de la gonada, permiten incluir estos casos en la serie de los que estamos estudiando. Yo he tenido ocasión de estudiar recientemente, con Castro, una curiosa observación: una niña de doce años, en el que las lesiones óseas y la discromía, análogas a las del síndrome de Albright coinciden, sin embargo, *no con una pubertad precoz, sino con una insuficiencia gonadal importante* (6). Este caso nos ha llevado a establecer un concepto más amplio que el de Albright; los *síndromes osteo-dermo-genitales*, caracterizados por la coexistencia de manifestaciones esqueléticas, discromias y alteraciones gonadales, sin atenerse estrictamente al esquema del primitivo síndrome de Albright, que sería sólo una variedad del grupo, la variedad hipergenital.

El mongolismo es otro ejemplo del capítulo de las endocrinopatías y anomalías congénitas. En España, después de la guerra civil, ha aumentado netamente la observación de los niños mongoloides. Recientemente he hecho un estudio de conjunto sobre 200 de mis casos; pero son muchos más los recogidos y aun no clasificados (7). En el mongolismo hay un trastorno endocrino constante: infantilismo en relación con la insuficiencia hipofisaria; y esta relación se demostraría por el parecido clínico del infantilismo mongoloide con las características del infantilismo hipofisario clásico; por los buenos efectos del tratamiento hipofisario, y por las recientes investigaciones anatomo-patológicas, sobre todo las de Benda (8), que son las de más copioso material de todas las conocidas; cuyo autor llega a la conclusión de que el mongolismo es un síndrome segura y directamente hipofisario. Pero, además de este factor hipofisario, muchos mongoloides presentan síntomas de insuficiencia tiroidea. Y al lado de esta sintomatología endocrina—hipofisaria y tiroidea—encontramos siempre una serie de malformaciones congénitas: el aspecto mongoloide, la eventual mancha azul, las casi constantes malformaciones de las orejas y de los dedos, la lengua fisurada, diversos estados névicos, alteraciones psíquicas y del carácter, cardiopatías congénitas, etc.

Un capítulo muy complejo es de los llamados *infantilismo renales*. En estos

casos, la coincidencia de lesiones graves del riñón con estados de infantilismo o de enanismo, han sido interpretados por los autores clásicos del mismo modo que el infantilismo cardíaco, es decir, suponiendo que la perturbación grave de la función renal, da lugar a una inhibición en el crecimiento somático. Sin embargo, pueden hacerse en los casos de *infantilismo renal* las mismas objeciones que en el caso de infantilismo cardíaco, esto es, que hay casos de infantilismo renal en los que la perturbación del riñón es mínima; que hay casos, en cambio, de nefritis grave muy precoz, sin infantilismo; y que las graves alteraciones de la actividad renal, además de sus síntomas propios, suelen dar lugar a un desmejoramiento general del organismo y, en el niño, a cierta inhibición del crecimiento, pero no a estas formas de infantilismo o enanismo que recuerdan exactamente a las de origen hipofisario y que muchas veces coinciden con un buen estado general.

He aquí por qué me inclino a la interpretación de que la lesión renal tenga también un origen congénito que en bastantes ocasiones se ha comprobado: anomalías del riñón o de la pelvis renal o de ureter, en las cuales se injertarían los procesos generales, sobre toda las pielonefritis que serían, pues, secuelas de la malformación congénita. Esta anomalía renal o pelvirenal congénita, coincidiría con el trastorno endocrino, con el infantilismo o el enanismo hipofisario, que son también anomalías congénitas. Yo he visto siete casos de enanismo real, de los cuales sólo he podido autopsiar uno; y en él se halló un riñón en herradura, con implantación anormal de los ureteres, intensa dilatación de ambas pelvis renales, pielonefritis grave y calculosis renal bilateral; mas esclerosis tiroidea; no se pudo hacer la autopsia intracraneal; presentaba este enfermo una gran poliuria, de seis litros. Debré y otros clínicos (9) han observado también poliuria en casos parecidos, atribuyéndola a la lesión renal; pero en mi caso, esta poliuria obedecía muy bien a la pituitrina, sugiriendo la participación, en su génesis, de las mismas alteraciones hipofiso-hipotalámicas responsables del infantilismo. La naturaleza congénita de la lesión renal se comprueba por la frecuencia con que estos enfermos de enanismo renal presentan otras malformaciones, tales como angiomas (un caso mío) cardiopatías congénitas (un caso mío), trastornos esqueléticos (un caso mío), alteraciones del fondo del ojo, etcétera.

Los distintos *estados névicos* acompañan también frecuentemente a las endocrinopatías. Es muy conocida la presencia de léntigos en individuos que más tarde presentarán la enfermedad de Addison; y estos léntigos se acrecientan en número e intensidad cuando la insuficiencia suprarrenal se declara. Pero la relación más interesante es la de los *nevi y discromias diversas con la patología hipofisaria*.

Con Alvarez Cascos señalamos, hace años (10) la extraordinaria frecuencia en la acromagalia de nevi hipertróficos, principalmente verrugas, moluscum y el cutis verticis girata. Nuestra actual estadística, que se refiere a 115 acromegálicos verdaderos, da un 81 por 100 con estas formaciones nerviosas que son, por lo tanto, uno de los síntomas más frecuentes de la enfermedad.

Tanto en los estados hiperpituitarios como en la hipopituitarios es también fre-

cuenta encontrar diversas discromias. Muchos autores las habían observado, a partir del propio Pierre Marie, según me comunicó el que fué colaborador de Marie, en la época en que preparaba su descripción de la acromegalia: marinesco. La bibliografía, acerca de este punto, está recogida en mi libro con Richet (2). Afectan, según nuestra experiencia, estas discromias tres tipos:

a) Leucodermias irregulares que recuerdan al vitiligo verdadero o a los estados vitiligoides.

b) Acúmulos puntuados de pigmento oscuro en ráfagas, que recuerdan al cloasma.

c) Manchas hiperpigmentadas del tipo de los lentigos o de las verrugas pigmentadas o bien del tipo de las llamadas «manchas hepáticas».

Estas tres variedades de discromias pueden presentarse aisladas: por ejemplo, un vitiligo, cuya coincidencia con la acromegalia y con otras enfermedades hipofisarias había sido ya señalada de antiguo. Pero en bastantes ocasiones las tres discromias se presentan reunidas en el mismo enfermo. Actualmente tenemos recogidas 102 observaciones de diversas hipofisopatías con discromias.

A veces, estas discromias recuerdan exactamente a la impropriamente llamada *neuro-fibromatosis múltiple o enfermedad de Recklinghausen*. Y hay bastantes observaciones recogidas en la literatura de coincidencia de esta enfermedad de Recklinghausen con acromegalia o con infantilismo o con diabetes insípida o con otros estados endocrinos en los que puede sospecharse una intervención de la hipófisis, incluso la misma enfermedad de Basedow. Yo solo he visto dos casos de enfermedad de Recklinghausen con infantilismo y uno en una enferma con un síndrome de Basedow. En los trabajos de Castro Carrau y Pou, de Santiago, y en otros, pueden encontrarse datos sobre la cuestión (11).

No se olvide la posibilidad de que la neurofibromatosis de Recklinghausen, que interpretamos como un estado névico, pueda combinarse con la otra enfermedad de Recklinghausen, la ósea, la osteosis fibroquística. Hay algunos casos en la literatura, y yo he observado tres, con Alvarez Cascos. Si interpretamos la osteosis fibroquística como un estado hiperparatiroideo, el doble Recklinghausen sería un ejemplo más de la combinación de síndromes endocrinos y de anomalías congénitas.

Las *miopatías familiares*, ejemplo clásico de enfermedades congénitas, se acompañan también, en no pocas ocasiones, de alteraciones endocrinas y principalmente hipofisarias. Fernández Cruz (12), Netter (13) y otros han publicado una serie de estas observaciones, varias de ellas de enfermos vistos por mí. Las endocrinopatías que hemos encontrado en los casos de miopatía son: el síndrome adiposogenital, la diabetes insípida y el hipogenitalismo con criptorquidia, es decir, síndromes directa o indirectamente relacionables con la hipófisis. En algunos de estos casos había otros síntomas que inducían a pensar en una participación de los centros hipotalámicos, principalmente somnolencia y distermia. Y en estos últimos años he tenido ocasión de observar y publicar con López Vidriero (14) cuatro casos muy interesantes de miopatía con macrogenitosomía. Esta macrogenitosomía

que hace años interpretábamos como de origen epifisario, hoy la consideramos como dependiente de una alteración de los centros hipotalámicos encargados de regular el trofismo genital.

Los ejemplos citados no son más que una parte de la casuística recogida por nosotros de coincidencia de endocrinopatías y anomalías congénitas. Estos casos nos permiten confirmar la conclusión, al principio enunciada, de la *gran frecuencia de dicha coincidencia*. Y esta conclusión nos plantea, a su vez, dos problemas que quiero comentar brevemente. Estos dos problemas son: primero, la posibilidad de que muchas veces las endocrinopatías sean también enfermedades congénitas; y segundo, la orientación que estos hechos puedan darnos sobre la patogenia de las anomalías congénitas.

Respecto del primer problema, mi convicción es absoluta. Acaso la fase de experimentación en que está actualmente planteada la Endocrinología nos ha hecho olvidar demasiado estos aspectos de su naturaleza constitucional, ligada a la observación clínica. Esta observación nos enseña tres cosas importantes. Una es la citada y significativa *coincidencia de las endocrinopatías y las anomalías congénitas*.

Otra, *el que cada enfermedad endocrina aparece, casi sin excepción, en individuos portadores de una constitución especial, la cual es como el esbozo previo de aquella enfermedad*. En los libros sobre los estados constitucionales, como el de Bauer (15), hoy injustamente olvidados, se describen las distintas constituciones endocrinas: hipotiroidea, hipertiroidea, hipopituitaria, hiperpituitaria, etc. Estas constituciones son una realidad en la clínica; y cada una de ellas engendra, de preferencia, la enfermedad endocrina correspondiente. En algunas de las endocrinopatías, como la acromegalia, esta relación entre constitución previa y enfermedad, ocurre con absoluta frecuencia. Yo no he visto un solo acromegálico en el que el estudio retrospectivo de su morfología, desde las primeras edades y el de la morfología de sus familiares, no haya demostrado la existencia de una clara predisposición acromegálica o, en otras palabras, de una constitución hiperpituitaria. Dan, pues, las endocrinopatías la impresión o bien de *que se deben, claramente, a una alteración congénita de la glándula correspondiente*, o bien de la *existencia de una predisposición congénita, específicas, sobre la que actúan después otras etiologías, en el sentido de revelar esa predisposición anterior*. En un trabajo con Guy Laroché pusimos de manifiesto, con detalle, estos hechos (16).

El tercer hecho es la enseñanza de la anatomía patológica. Nos demuestra ésta, que *en muchas endocrinopatías, las lesiones son verdaderas malformaciones congénitas de las glándulas correspondientes*. Recordaré los quistes o tumores formados a expensas de la bolsa de Rathke, responsables de muchas de las enfermedades de la hipófisis; las hipoplasias o aplasias, congénitas del tiroides, causa de un grupo grande de mixedemas infantiles; todas las enfermedades del ovario o del testículo, debidas a aplasia de estas gonadas o a malformaciones embrionarias de las mismas; muchos casos de síndromes intersexuales, en uno y otro sexo, cuya causa reside en malformaciones, ya gonadales, ya extragonadales, por ejemplo, de la corteza su-

prarrenal, etc., etc. Aun en endocrinopatías que tienen una etiología accidental, es decir, una agresión ocurrida en el curso de la vida, hay que contar, como antes he dicho, con esta predisposición congénita de la glándula atacada; y esta predisposición, esta vulnerabilidad, es una verdadera anomalía congénita. Un caso muy demostrativo lo encontramos en la enfermedad de Addison, que, en la mayoría de los casos, se debe a una agresión tuberculosa. Pero el factor constitucional tiene en su etiología una importancia absoluta. Nosotros hemos demostrado en una experiencia de cerca de seiscientos casos de esta enfermedad, la abundancia con que la contraen individuos de una constitución determinada que es o la asténica, muy marcada, o la hipoplásica y asténica. Según nuestra estadística los addisonianos son, en un 60 por 100 de casos, asténicos o hipoplásico-asténicos; de donde la mucha mayor frecuencia de esta enfermedad en razas predominantemente asténicas, como las de los países mediterráneos y especialmente la raza gitana. Ahora bien, el estado asténico es un estado vecino a la constitución hiposuprarrenal. La descripción de esta constitución hiposuprarrenal puede superponerse a la del estado asténico. Y en estos estados asténicos hay una evidente hipoplasia de las glándulas suprarrenales, con relación a lo que ocurre en los estados constitucionales del grupo pícnico. Según mis investigaciones, el peso medio de la glándula suprarrenal del adulto asténico es de 7,5 gramos; y el peso medio de la suprarrenal del adulto pícnico es de 11,8 gramos. La sustancia cortical en las suprarrenales del asténico es mucho más estrecha y menos complicada, con menos circunvoluciones que la cortical del pícnico. Además, la tuberculosis suprarrenal aparece en ocasiones con un carácter familiar que confirmaría la vulnerabilidad constitucional de las suprarrenales. En un libro reciente hemos recogido la casuística acerca del Addison familiar (17). Yo he visto dos veces, parejas de hermanos addisonianos; una vez, un addisoniano padre e hijo; y una familia de dos hermanas y una prima addisonianas; y finalmente, otra familia con madre bociosa, tres hermanos con osteocondrosis craneal e idiocia amaurotica y una cuarta hermana con enfermedad de Addison. Esta debilidad familiar de las suprarrenales supone una verdadera anomalía congénita, sobre la que actuaría la tuberculosis, que, en varios de estos casos familiares, se pudo comprobar.

Completa la apariencia de anomalía congénita que tienen muchas endocrinopatías, su curso *habitualmente no clínico dentro de la evolución del organismo, sino ligado a la evolución del organismo mismo*; tal, por ejemplo la acromegalia o el infantilismo, que se pueden aliviar, pero sin que el enfermo deje de ser nunca acromegálico o infantil. Por último, *la mutación de las anomalías congénitas de unos individuos a otros, dentro de la misma familia, se observa también en las endocrinopatías*. Hace ya años que yo llamé la atención sobre el hecho de que en las familias ricas en endocrinopatías, en las que, por lo tanto, hay que admitir una vulnerabilidad congénita de las glándulas, pueda presentarse, en los distintos individuos, o estados funcionales diferentes de la misma glándula (por ejemplo, hipertiroidismo en el padre y mixedema en el hijo) o enfermedades de glándulas distintas (por

ejemplo, un hermano acromegálico y otro diabético o un padre diabético y una hija hipertiroidea, etc., etc.) (18).

El segundo problema que plantean estas observaciones, decíamos, es el de la *patogenia de las anomalías congénitas*. La cuidadosa investigación que hemos hecho en nuestros casos sobre los antecedentes y circunstancias personales y familiares de los portadores de anomalías, no nos permiten ninguna conclusión. Sólo en un 4 por 100 de los casos había *consanguinidad de los padres*. No obstante, esta baja cifra, yo creo que la influencia de la consanguinidad debe ser tomada en cuenta.

La *sífilis* de los padres era positiva en el 3 por 100 de los casos. Mucho más frecuente, 13 por 100, era la *tuberculosis* de los progenitores. Tan sólo en un 4 por 100 hemos encontrado *alcoholismo* de los padres, y de este 4 por 100, únicamente en el 0,6 por 100 se trataba de alcoholismo intenso. Las enfermedades agudas, infecciosas en la madre, durante el embarazo, la hemos observado en el 11 por 100 de nuestros casos; se trataba de gripe, neumonía, reumatismo, anginas y otras infecciones; pero ni una sola vez hemos visto el antecedente de la *rubeola materna*, sobre cuya influencia en la génesis de las anomalías se han publicado recientemente tantos documentos, sobre todo en la literatura anglosajona.

La influencia de *emociones depresivas* en la madre durante el embarazo, aparece raramente en nuestras historias clínicas, salvo en los casos de mongolismo, en los que, de acuerdo con lo señalado por otros autores, me parece que es éste un factor que colabora con las otras etiologías, diversas y complejas, que actúan en la génesis de dicha enfermedad. De esas etiologías, la más importante es el agotamiento y la edad avanzada de la madre y, desde luego, las emociones depresivas, que nos explican el evidente aumento de niños mongoloides entre los engendrados durante nuestra guerra civil y los años subsiguientes.

En ninguno de nuestros casos habían antecedentes de *traumatismos* en la madre.

Si la etiología de las anomalías permanece, pues, en el mismo estado incierto que hasta ahora, nuestras observaciones permiten alguna orientación sobre un aspecto de su patogenia que había sido ya señalado por otros autores. Me refiero al *papel del bloque hipofiso-hipotalámico en la génesis de estos trastornos*. En mi libro con Richet (2) he recordado los antecedentes de esta cuestión. Desde hace muchos años, algunos autores habían llamado la atención sobre la coincidencia de alteraciones de los centros diencefálicos con las anomalías congénitas. Los datos anatomo-patológicos son, a este respecto, muy escasos y se comprende que sea así; en primer lugar, porque el material de autopsia en individuos con anomalías congénitas es muy escaso; y en segundo lugar, porque la histología patológica de la región diencefálica está aún imperfectamente conocida. Pero clínicamente es, como hemos visto, tan llamativa la coincidencia de las anomalías congénitas con alteraciones de la hipófisis o del bloque hipofiso-hipotalámico, que el espíritu se orienta insistentemente en el sentido de que esa coincidencia no sea puramente casual. Algunos autores han llegado a hablar de un *centro eutrófico* (Roussy y Mosinger) (19) que residiría en el hipotálamo y cuya alteración, heredada o adquirida, estaría en rela-

ción con la aparición de las malformaciones. Claro es que no puede darse vía libre a esta explicación tan simple, ni siquiera como hipótesis de trabajo. Para admitirla habría que dar por hecho que el bloque hipofiso-hipotalámico era, cronológicamente, anterior a la organización de todos los órganos y aparatos, puesto que la armonía del desarrollo de éstos dependería de la influencia del bloque hipofiso-hipotalámico; y sabemos que, aunque el desarrollo del encéfalo medio es muy precoz en la evolución del sistema nervioso, y que, aunque la hipófisis empieza a dar señales de actividad en fases muy tempranas del desarrollo del embrión, sin embargo, el plan de organización de algunos de aquellos sistemas está trazado con anterioridad.

Ahora bien, lo que sí puede admitirse es que *las causas que determinan las anomalías congénitas afectan al bloque hipotálamo-hipofisario con tal preferencia, que se justifica el pensar en su participación en la producción de los trastornos anatómicos y funcionales congénitos*. Refuerzan esta hipótesis tres órdenes de hechos:

Primero. *La sorprendente frecuencia, que una vez más señalamos, con que coinciden las anomalías congénitas con las endocrinopatías ligadas a la alteración de la hipófisis y del hipotálamo.*

Segundo. *El que los centros hipotalámicos y la hipófisis y las glándulas morfogenéticas que están bajo la inmediata dependencia de la hipófisis, cumplen, precisamente, la función incremental o morfogenética, en el organismo.*

Y tercero. *El que siendo el bloque hipofiso-hipotalámico un eslabón importante en el mecanismo de la emoción vegetativa y uno de los transmisores de las influencias psíquicas al organismo vegetativo, esto nos explicaría la indudable influencia de los estados emocionales y afectivos de la etiología de las anomalías congénitas.*

La clínica nos enseña que la ley de Le Double no se presenta más que en un cierto número de casos. Sólo en estos casos, pero no en todos, las anomalías corresponden o asientan en órganos derivados de una sola hoja blastodérmica. Lo corriente es que las anomalías, generalmente múltiples, aparezcan en órganos derivados de diferentes esbozos embrionarios, *como si dependieran de una determinada zona del organismo que preside la totalidad de la morfogénesis*. Como las enfermedades del hipotálamo y de la hipófisis acompañan a las anomalías congénitas en una gran proporción de casos y como esas enfermedades hipotálamo-hipofisarias se comportan más que como enfermedades adquiridas con anomalías congénitas, vuelve el pensamiento a fijarse en la posible responsabilidad, primordial o secundaria, de la región hipofisohipotalámica.

Nada puede afirmarse en definitiva, mientras falten copiosos datos anatómicos y mientras no se realicen algunas comprobaciones experimentales, que serían posibles con las modernas técnicas. Pero, entretanto, podemos decir que *basándonos en los datos clínicos y con todas las reservas inherentes a esta sola fuente de conocimientos, las cosas suceden como si fueran así, es decir, como si el equilibrio hipofiso-hipotalámico influyera en la armonía anatómica y en la función correcta de las diversas actividades orgánicas.*

BIBLIOGRAFÍA

- (1) MARAÑÓN (G.): *Malformations congenitales et glandes á sècrétion interne*. Conferencia en el Curso de Medicine Experimentale (Professor H. Benard), Faculté de Medecine, Paris, 27 Fev. 1940.
- (2) MARAÑÓN (G.) et RICHET (CH.): *Estudios de Fisiopatología hipofisaria*. Buenos Aires, Edit. Sudamérica, 1940. Nueva versión: Richet (Ch.), Marañón (G.) et Rymer (M.), *Pathologie de l'hypophyse*. Paris, S. B. Baillière, 1948.
- (3) MARAÑÓN (G.): «Revista Española de Enfermedades de la Nutrición y del Aparato Digestivo, 1944, 3, 62.
- (4) DEBRÉ (M.) et col.: «Press. Med.» (Paris), 1937, 45, 913.
- (5) MARAÑÓN (G.), MUÑOZ (J.) y CASTRO (P.): «Bol. del Instituto de Patología Médica». Madrid, 1948, 3, 200.
- (6) MARAÑÓN (G.) y CASTRO (P.): «Bol. del Instituto de Patología Médica». Madrid, 1948, 3, 21.
- (7) MARAÑÓN (G.): Conferencia en el Curso de Psiquiatría infantil (Doctor Moragas). Barcelona, diciembre, 1947.
- (8) BENDE (G. E.): *Mongolisme and Cretinisme*. London, Heinemann, 1947.
- (9) Resumen de las ideas de Debré, en Jammet (Mlle.): *Le syndrome du nanisme renal*. Paris, 1936; v. también Goesche: «Monaths. Kinderheil» 1939, 78, 298.
- (10) MARAÑÓN (G.) y ALVAREZ CASCOS (M.): «Medicina Ibera». Madrid, 1931, 1, 479.
- (11) CASTRO CARRAU Y PON (J.): «Arch. de Pediatría Uruguayos», 1939, 10, 289.
- (12) FERNÁNDEZ CRUZ (A.): *Metabolismo de la creatinina en las enfermedades musculares*. Madrid, 1936.
- (13) NETTER (M.): *Les atrophies musculaires associées aux affections hypophysaires*. Paris, 1938.
- (14) MARAÑÓN (G.) y LÓPEZ VIDRIERO (E.): «Bol. del Instituto de Patología Médica». Madrid, 1946, I, 207.
- (15) BAUER (J.): *Herencia y constitución*. Edic. Española. Barcelona, Marín, 1930.
- (16) LAROCHE (G.) et MARAÑÓN (G.): «Marseille Medica». 1938, 75.123.
- (17) MARAÑÓN (G.) y FERNÁNDEZ NOGUERA (J.): *La enfermedad de Addison*. Calpe. Madrid, 1949.
- (18) MARAÑÓN (G.): «Bol. de la Sociedad Española de Biología». Madrid, 1913, 2, 88.
- (19) ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.): *Physiologie de la region hypophallamique*. *Traté de Physiologie* (Roger et Binet). Tomo IV, 2.^a edición. Paris, 1939.