

EL CONCEPTO DE HEREDODEGENERACIÓN EN NEUROLOGÍA

Dr. LUIS BARRAQUER BORDAS

UN genial neurólogo inglés, GOWERS, ideó el término de «abiotrofia» para designar las condiciones biológicas y anatómicas de inferioridad y de fragilidad con que se ofrecían ciertos centros y vías nerviosas en el origen y en el curso de algunas enfermedades degenerativas, enfermedades cuya causa no podía encontrarse en circunstancias exteriores, sino que dependían, fundamentalmente, al parecer, de condiciones intrínsecas del organismo.

En el transcurso de los años se ha ido adquiriendo un mejor conocimiento de las condiciones en que alguna de estas enfermedades aparecen, se manifiestan y evolucionan. Con ello, el concepto de GOWERS no ha perdido valor, pero ha ido adquiriendo más corporeidad y límites más definidos el contenido que este concepto implicaba. En las líneas que siguen nos proponemos un bosquejo sumario de lo que actualmente puede entenderse por heredodegeneración en Neurología, de cuales son las bases de este concepto y de cuales son sus contornos.

Las características de cada ser humano en cuanto al orden natural derivan de la acción conjunta y a cada momento entrelazada de la herencia y del medio ambiente. Este cúmulo de características actuales de un hombre cualquiera constituye el llamado *fenotipo*, que por lo que hemos dicho resulta de la acción coordinada de las tendencias incluidas en el *genotipo* o material hereditario —que dan base a todo lo que aquel hombre pueda ser— y de la acción modeladora del medio ambiente —que hace reales algunas de las potencialidades incluidas en aquél—. Los caracteres que derivan directamente de la actuación ambiental se denominan *paratípicos*.

Algunos autores entienden por constitucionales aquellos caracteres profundamente anclados en el individuo, sean de estirpe genotípica o adquiridos posteriormente por el fenotipo. Sin embargo, J. BAUER limita el concepto de *constitución* a «la suma total de las características individuales, tal como se hallan potencialmente determinadas en el momento de la fecundación». Por lo tanto, serían constitucionales solamente aquellas características condicionadas por el genotipo. Ahora bien, como no todas las tendencias incluidas en el genotipo llegan a plasmarse en caracteres, resulta que el concepto de *constitución* difiere del de *genotipo* no sólo por su naturaleza concreta y actual, sino también por su mayor restricción. *El genotipo es la suma de factores hereditarios que posee el huevo fecundado, la constitución es sólo el conjunto de caracteres individuales que dependen de aquellos factores.*

Todo lo genotípico es por definición hereditario y todo lo hereditario genotípico. No debe restringirse el concepto de hereditario a lo que se manifiesta en la constitución sino a todo lo que se ha recibido por el genotipo y puede transmitirse por él. Lo cual quiere decir que la herencia se define no por la manifestación —por la presencia o ausencia del carácter en sí— sino por la causa —por la motivación genotípica del carácter.

Herencia y ambiente son los dos grandes cauces etiológicos de toda la Patología y, por tanto, de la Patología Nerviosa. Todas las enfermedades del

sistema nervioso que no dependen de las condiciones ambientales (traumatismos, infecciones, intoxicaciones) son determinadas por factores hereditarios. En muchos de estos casos solemos decir que se trata de afecciones «esenciales» o «idiopáticas» o aún «endógenas». Otras veces hablamos decididamente de heredodegeneración. En estas líneas nos proponemos delimitar el concepto de ésta.

Es posible que en muchos casos de enfermedad «esencial» o «idiopática» estén comprometidos en su etiología elementos procedentes del mundo exterior, del ambiente. Pero lo cierto es que una progresiva tamización de estos calificativos nos acerca cada vez más al terreno del genotipo.

En cuanto al término de «endógeno» puede también aceptarse con distintos significados. A veces puede dar a entender el desarrollo de un padecimiento en un determinado órgano por estados patológicos fraguados en el interior del organismo merced a condiciones adquiridas. Así p. ej. las expresiones locales de las intoxicaciones endógenas. Pero en su sentido propio y genuino debemos aceptar como endógeno lo que procede —libre y autóctonamente— de las raíces primarias del organismo, independientemente de sus contactos con el mundo exterior. Y si esta independencia la remontamos hasta el momento original, es indiscutible que lo endógeno no viene a ser otra cosa que lo dependiente del genotipo.

Las *enfermedades nerviosas de motivación genotípica* son pues todas ellas *enfermedades hereditarias* —en el sentido determinativo de la palabra—, son también *enfermedades constitucionales* —por ser expresiones del genotipo— y son —en el sentido más puro del vocablo— *enfermedades endógenas*.

Tales enfermedades suelen ofrecer unos rasgos anatómopatológicos del tipo denominado degenerativo. Pero ni todas las neuropatías degenerativas son hereditarias ni todas las heredoneuropatías son degenerativas. Este último punto quedará mejor aclarado más adelante, vayamos ahora por la primera cuestión.

Existen, en efecto, numerosas neuropatías degenerativas de origen no genotípico. Así p. ej. la neuromielosis beribérica es una neuropatía degenerativa de etiología exógena, ambiental, en este caso concreto carencial. Por lo tanto, sólo una parte de las afecciones degenerativas del sistema nervioso obedecen a factores genotípicos.

Más adelante esbozaremos una sistematización de las neuropatías de motivación genotípica delimitando el concepto de heredodegeneración, pero queremos advertir ya aquí que no se consideran propiamente entre las heredodegeneraciones más que aquellas neuropatías en las que los factores del genotipo condicionan directamente el padecimiento anátomo-clínico de las estructuras nerviosas. Un ejemplo aclarará mejor el sentido de esta restricción: La mielosis funicular de la anemia perniciosa es una enfermedad anatómicamente degenerativa y que descansa sobre la base hereditaria de la aquilia constitucional y, sin embargo, no decimos que tal afección medular sea una heredodegeneración. Y ello no sólo porque le falta el carácter progresivo que, como veremos, es propio de las afecciones nucleares del grupo heredodegenerativo —carácter que por lo demás tendría sin la hepatoterapia—, sino también —y fundamentalmente— porque no existe una ligazón directa y primaria entre las condiciones del genotipo y la mielopatía.

La delimitación conceptual de la heredodegeneración descansa, pues, sobre varios sillares: en primer lugar sobre su motivación —etiología— genotípica y también sobre su ligazón directa a esta motivación —patogenia—, sobre su naturaleza degenerativa —anatomía patológica— y sobre sus notas de instauración y evolutivas —clínica.

Antes de esbozar estos dos últimos puntos nos permitiremos completar el capítulo etiológico insistiendo sobre el valor del término «hereditario» como

sinónimo de genotípico. Los conceptos de «congénito», «familiar» y «provocado» deberán ser pasados en examen.

Para mejor ordenar la cuestión empezaremos promulgando la identidad entre *enfermedad familiar desarrollada por factores genotípicos* y *enfermedad hereditaria*. En ambos casos la enfermedad aparece en virtud de algo que, si no es inmediatamente mutacional —eventualidad de extrema rareza—, ha sido heredado y en todo caso es susceptible de heredabilidad posterior. Enfermedad hereditaria y enfermedad familiar no son más que distinciones ficticias, basadas en una diferencia gradual, que depende exclusivamente de la posibilidad de expresión del gen o genes patológicos, y al decir posibilidad, incluimos tanto la capacidad derivada de condiciones estrictamente genéticas, (véase luego) como la escasa oportunidad suministrada en la especie humana a la herencia de toda mutación. Las diferencias son sólo de cantidad, nunca de esencia. En consecuencia estimamos lógico identificar ambos conceptos, empleando exclusivamente el término, mucho más real y significativo, de *enfermedad hereditaria*.

Examinemos ahora el concepto de *enfermedad congénita*. Como tal debe entenderse, en rigor, aquella afección adquirida en el interior del claustro materno, en oposición a *enfermedad hereditaria*, que es la desarrollada —lo sabemos ya— en virtud de propiedades inherentes a la masa genotípica de las células germinales. Pero en la práctica ocurre un proceso en cuya virtud el concepto de *enfermedad congénita* se convierte en algo negativo, establecido por exclusión, proceso que es menester desenmascarar: llamamos *congénita* a una enfermedad y no llegamos a llamarla *hereditaria*, hasta que no sabemos positivamente que aquella condición se ha desarrollado en virtud de una disposición heredada. De esta manera dentro del calificativo de *congénito* incluimos, junto a muchos casos que realmente lo son, otros en que la limitación de nuestros conocimientos impide demostrar su naturaleza hereditaria. Muchos casos llamados de *enfermedad congénita* son, en realidad, ejemplos de herencia patológica en que las condiciones particulares de ésta han determinado su exclusiva manifestación en un miembro de la familia.

Enfermedad congénita —sólo en el sentido expresado—, *enfermedad familiar desarrollada por factores genotípicos* y *enfermedad hereditaria*, son sólo distintos grados definidos por la capacidad y posibilidad de manifestación del gen o genes patológicos. Y según se deduce de lo que llevamos dicho es preciso integrar este concepto unitario bajo el término de *enfermedad genotípica* o *hereditaria*.

Los términos de *enfermedad familiar* y de *enfermedad congénita* pueden usarse en sentido *adjetivo* para graduar la cuantía y el momento —congénito— con que se manifiesta una observación concreta y determinada. El atributo de *congénito* tendrá además su acepción *sustantiva* para indicar, como se ha dicho, las afecciones contraídas en el claustro maternal.

Aunque patogenéticamente se considere directa la ligazón que existe entre el genotipo y las neuropatías heredodegenerativas, es evidente que entre los factores hereditarios y la enfermedad establecida hay siempre un camino que recorrer, sobre cuyo camino puede hacerse sentir —en mayor o menor grado— la acción modeladora del medio ambiente. Una neuropatía determinada tendrá tantos más motivos para ser considerada como heredodegenerativa cuanto menos necesaria y trascendente sea esta acción.

Pero existen también neuropatías que nacen precisamente de la colaboración entre las condiciones hereditarias y la acción modeladora del mundo exterior. A estas neuropatías, que cabalgan sobre una doble motivación genotípica y ambiental, puede llamárseles *neuropatías provocadas*, generalizando un término que para ciertas epilepsias propuso STAUDER.

Ciertas características se han considerado como propias de las heredodegeneraciones, características anatómicas y características clínicas. Entre las primeras cabe la *ausencia de fenómenos inflamatorios* y su habitual *sistematización*, detalle este último que podría ser objeto de dispares consideraciones.

Desde el punto de vista clínico, se señala su *aparición insidiosa* y su *curso* lentamente *progresivo*, independientemente, o casi, de la acción terapéutica. No faltan, sin embargo, los casos que contradicen estas normas (RISER, DE MORSIER). Se ha pensado en un factor vascular que explique alguno de los episodios agudos en el curso evolutivo de estas enfermedades (van BOGAERT, LOUIS-BAR). Todavía MARBURG valora el papel de los vasos —arteriales— en un sentido más decidido, haciendo ver la coincidencia de la distribución de las lesiones en algunas heredoneuropatías degenerativas con el territorio de distribución arterial.

Se han señalado como características de algunas heredodegeneraciones la *homología* y la *homocronía*. La primera no es otra cosa que el hecho de ser la enfermedad de los descendientes la misma que la de los antepasados. La homocronía indica que la afección aparece en unos y otros a la misma edad.

Por *anteposición* se entiende el progresivo adelanto en la edad de manifestarse algunas heredodegeneraciones en sucesivas generaciones. Este hecho se acompaña a veces (JONESCO-SISESTI) de *agravación*.

Constituye un motivo de esfuerzo para todos los tratadistas de la herencia en el hombre el conjugar sus hallazgos con el cuerpo de doctrina del mendelismo. CURTIUS hace notar que las características hereditarias de las enfermedades nerviosas son precisamente las mejor conocidas y que sólo pueden comprenderse a la luz de la genética actual, o era que podría llamarse *supramendeliana*.

Antes de analizar brevemente algunos problemas de la Patología Nerviosa hereditaria, tales como el valor de las formas parcelarias, de las anomalías y de las formas complejas y de trazar un esbozo de clasificaciones de las Heredoneuropatías, creemos de interés ofrecer una visión elemental y somera de algunos conceptos de la genética.

1. Como dice JUST, *todo carácter del ser vivo es el producto de la acción conjunta de la herencia y del medio*. Se heredan, no los caracteres como tales, sino sólo tendencias, posibilidades de desarrollo. El medio ambiente completa la realización de una de estas posibilidades.

2. Según la teoría cromosómica de la herencia, ciertamente no universalmente aceptada, la base material de ésta viene representada por unas partículas, pequeñísimas, llamadas *genes*, *factores hereditarios* o *determinantes*, contenidos en los *cromosomas*. JENNINGS define los genes como las diversas partes separables del cromosoma que producen efectos distintos. Los cromosomas se distribuyen por pares (en las células somáticas de la especie humana hay veinticuatro pares de cromosomas), de tal forma que en los respectivos cromosomas de origen paterno y materno, *cromosomas homólogos*, encontramos dos genes que corresponden a un mismo carácter; a estos genes se les llama *alelomorfos* o simplemente *alelos*.

3. Estos alelomorfos pueden influir sobre un carácter en forma semejante o distinta; en el primer caso se dice que el individuo (respecto a este par de alelos) es *homocigoto*, y en caso contrario, *heterocigoto*. Los homocigotos presentan somáticamente el carácter condicionado por los genes alelomorfos; pero con los heterocigotos no puede ocurrir así. En tal caso, o bien presentan el carácter somático correspondiente a uno sólo de los alelos, que es llamado *dominante*, siendo el *recesivo* el otro no manifestado, o bien ambos alelos se equilibran y el individuo presenta un *carácter intermedio*. Todavía hay que saber que cuando el carácter depende de un gene ligado al *cromosoma sexual* o *heterocromosoma*, se hereda de acuerdo con la sexualidad, constituyendo la llamada *herencia ligada al sexo*. Actualmente se considera que la dominancia y recesividad para un par de alelos dados no son cualidades inmutables, sino que muchas veces dependen de ciertas condiciones que determinan la llamada dominancia condicionada (LEVIT).

4. Ya sabemos que *genotipo* es la suma de genes que contiene el huevo fecundado, mientras que el *fenotipo* es la estructura actual global de individuo.

5. Los caracteres del individuo vienen capacitados —fundamentalmente— por un número variable de genes: se habla de *monomería* cuando sólo interviene un par de alelos, mientras que se dice que hay *polimería* cuando son más de un par de alelos los que toman parte esencial en su condicionamiento.

6. Decimos, pues, que uno o más pares de alelos toman parte esencial, pero no exclusiva, en la determinación de un carácter, porque éste se encuentra influenciado indirectamente, en mayor o menor grado, por todos o casi todos los genes que forman parte de la masa hereditaria (del genotipo). Cada gen o factor es el punto de partida de una serie de acciones e influencias que, entrecruzándose con la de los otros factores, llega hasta todos los caracteres del organismo. Cuando un gen deja sentir una acción decisiva sobre un cierto número de caracteres se dice que este gen es *pleiotrópico*, es decir, que existe *pleiotropismo*. Como dice CURTIUS, el alcance de la pleiotropía es muy variable en los distintos genes. Por *gen coleccionador* se entiende aquél que rige la frecuente agrupación de un conjunto de caracteres que se heredan muchas veces conjugados.

7. Otro principio es el de la *alelia múltiple* o *polialelia*. CURTIUS lo enuncia así: Cuando se muta el gen normal A no es preciso que se origine el gen patológico antagónico (alelomorfo) a, sino que más bien pueden formarse diversos genes intermedios, simples variaciones cuantitativas del primero: a₁, a₂, a₃, etc. Cada una de estas mutaciones escalonadas o fraccionadas significa un mayor alejamiento del estado normal. En un individuo cualquiera (diploide o zigoto) sólo pueden coexistir dos miembros de una serie polialélica dada.

8. Las *posibilidades de manifestación fenotípica de los genes* dependen de ciertas condiciones:

a: ante todo de su interacción con el resto de componentes de la masa hereditaria que integran el llamado *medio genotípico* (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY) o *genoma residual* (HACFDORN).

b: en segundo lugar, la posibilidad de manifestación caracterológica de un gen está sometida, como se desprende de lo dicho más arriba, a las *condiciones del medio ambiente*, cuyas condiciones son capaces de modificar de por sí el grado e incluso la calidad de tal traducción.

Consecuencia de esta sujeción de la posibilidad de manifestación de un gen a las condiciones del genoma y ambientales, y consecuencia también de su propia potencialidad, resulta ser que la intensidad con que se manifiestan los genes es variable, y lo es en doble sentido: a) en número, esto es, en frecuencia cuantitativa (*penetración* o frecuencia de manifestación), y b) en relieve, es decir, en escala cualitativa (*expresividad*, grado de realización).

9. Por regla general, el conjunto de genes ligados a un mismo cromosoma se transmite conjuntamente a la descendencia (principio de la asociación o enlace, *linkáge*). Pero ocurre, a veces, el fenómeno de la soldadura de los cromosomas homólogos, con *«crossing-over»* e intercambio de factores hereditarios, durante la maduración de los gametos. En tales casos sobreviene la *ruptura de las asociaciones factoriales*, transmitiéndose entonces tales factores fraccionalmente y por separado.

10. Se conoce con el nombre de *mutaciones génicas* los cambios en la acción de los genes individuales, cuando estos cambios no dependen de la nueva situación del gen en el cromosoma (por lo visto en el apartado anterior) o de la actuación del genoma ni del ambiente, sino de una modificación en la propia naturaleza del gen. Los caracteres patológicos hereditarios son consecuencia de mutaciones.

Las mutaciones aparecen a veces como consecuencia de condiciones del medio exterior, pero otras lo hacen espontáneamente. La mayoría de las mutaciones producen cambios somáticos apenas perceptibles y se heredan de modo recesivo.

Hay que tener en cuenta que las mutaciones, además de sus efectos específicos en órganos particulares del cuerpo, tienen comúnmente otro lesivo sobre el organismo en conjunto. Dice JENNINGS: «debilitan la constitución de los individuos..., con el resultado de hacerlos faltos de resistencia... y procurarles una vida más corta y una mayor mortalidad... De modo que, en realidad, todas las modificaciones de los genes normales constituyen defectos».

Algunos de los conceptos enumerados ofrecen aplicaciones de interés en el campo de la Patología Nerviosa de raigambre hereditaria.

Así la relación expuesta entre los factores hereditarios y los caracteres somáticos permite comprender la distancia —y la dependencia— que existe entre la herencia de una cierta disposición patológica y la manifestación plena anátomo-clínica de la enfermedad. Este principio, p. ej., es de gran valor para comprender la relación existente entre el gen o genes que condicionan una heterotopia espongioblástica en la medula espinal de un embrión y la siringomielia como entidad anátomo-clínica bien constituida.

El concepto que hemos dado de los términos de dominancia y recesividad es también muy valorable.

Existen entidades anátomo-clínicas neuropáticas de origen genotípico —heredodegeneraciones— que manifiestan un tipo determinado de herencia en todos sus casos, tipo al que se ajustan de un modo exacto y paradigmático. Otras, en cambio, no manifiestan tal fijeza, habiendo sido objeto este hecho de numerosas discusiones.

Citemos algunos ejemplos: La corea crónica de Huntington, ejemplo clásico— se hereda de modo dominante y depende de un solo factor (monómera). Además, desde luego, la herencia es homóloga. Los casos de parálisis agitante de motivación hereditaria —muy escasos según SCARPALEZOS— obedecerían también a una herencia dominante. Las formas hereditarias del espasmo de torsión y la degeneración hepatolenticular progresiva se ajustarían, en cambio, a una herencia recesiva.

Las posibilidades de diversa forma de transmisión hereditaria en una misma neuropatía quedan bien ejemplificadas en los grupos de las distrofias musculares, las heredoataxias, la amiotrofia neuroespinal.

En las distrofias musculares se han descrito formas dominantes, formas recesivas y formas ligadas al sexo. Y en la amiotrofia neuroespinal de Charcot-Marie, S. WOLFHART señaló la presencia de distintas formas de transmisión. El contenido nuclear de la heredodegeneración espinocerebelosa (GUILLAIN y MOLLARET) está integrado por la enfermedad de Friedreich, la heredoataxia cerebelosa de Pierre Marie y la paraplejía espástica familiar de Strümpell-Lorrain. Habitualmente la primera de estas enfermedades es considerada como recesiva, mientras que la segunda manifiesta una transmisión generalmente dominante. Pero estas modalidades no son constantes, habiendo recogido STROESCO ejemplos significativos de distintas formas de transmisión hereditaria en el seno de cada una de estas variedades. La complejidad hereditaria sube de punto cuando se quieren considerar unitariamente los tres tipos señalados dentro del concepto global de la heredodegeneración espinocerebelosa. Surge entonces la cuestión de qué valor hay que conceder al tipo de transmisión hereditaria en la definición del cuadro nosológico de una heredoneuropatía. La importancia de esta cuestión aumenta todavía al tomar en consideración que tales tipos distintos de transmisión corresponden a un sustrato génico también distinto. Dicho brevemente: tal gen patológico situado en tal cromosoma y tal otro gen también patológico situado en tal otro cromosoma (o en distinto lugar del mismo cromosoma) dan lugar a un mismo cuadro clínico-anatómico que se transmite de modo distinto. ¿Se puede o no hablar en tal caso de una misma y sola heredodegeneración? O dicho de otra manera, ¿qué es lo que vale para definir la entidad nosológica, el cuadro de disolución anátomo-clínica que ve el médico o la naturaleza exacta del material genotípico que está en causa?

En Medicina es menester referirse y fundamentar los conceptos sobre bases médicas y éstas serán las clínico-anatómicas y no las estrictamente génicas, propias del biólogo. *El concepto de heredoneuropatía como entidad nosológica asienta, pues, sobre la base de los hechos clínicos que corresponden a una diso-*

lución degenerativa de determinadas estructuras del sistema nervioso, cuya motivación radica en ciertas características de la constelación genotípica. La naturaleza exacta de ésta, y, por lo tanto, la constancia o inconstancia del modo de transmisión, no son fundamentales para definir la estirpe morbosa. Médicamente son accidentes.

De este modo no afecta tampoco a la esencia de la cuestión el carácter relativo que, como hemos indicado más arriba, tiene la dominancia en numerosos casos y que puede comportar su desigual manifestación.

Referente a la cuestión de la dominancia o recesividad de las heredoneuropatías es menester señalar otro detalle sobre el cual llaman la atención JONESCO-SISESTI y STROESCO y es que las de transmisión dominante suelen aparecer tardíamente, mientras que las recesivas acostumbran a inaugurar su evolución en edades más tempranas. Este hecho contribuye poderosamente, como es fácil colegir, a la perduración de estas heredoneuropatías, pues el enfermo que sufre una afección dominante al surgir ésta ya ha tenido tiempo de engendrar descendencia y el que padece una heredoneuropatía recesiva, aunque no pueda perpetuarla directamente por su precoz enfermar, es muy posible que tenga hermanos u otros parientes heterocigotos, somáticamente sanos, que serán vectores del padecimiento hacia generaciones del futuro. Como dice STROESCO este hecho coloca un burlesco —a la par que trágico— interrogante sobre la utilidad de ciertas medidas llamadas eugenéticas, cuya fundamental reprobación pregona la ética.

Pasando a una nueva cuestión podemos citar como ejemplo de polimería la transmisión hereditaria de la base genotípica de la siringomielia. En cuanto al principio de la pleiotropía ofrece en la práctica dificultades de deslinde con la herencia de varios genes en «enlace».

El estudio de lo que el genoma residual representa puede ejemplarizarse mediante la consideración del *status dysraphicus* (FUCHS, BREMER, CURTIUS, TURRAINE). Dicho *status dysraphicus* está integrado somáticamente por una serie de anomalías morfológicas que corresponden a un defecto embrionario de estirpe genotípica. Las anomalías aquí agrupadas pudieron relacionarse en un principio con un transtorno en el cierre de ciertos rafes del organismo. La constelación de genes capaz de desarrollar anomalías disráficas constituiría una cierta entidad cuyos componentes tendrían entre sí alguna relación.

Entre otras anomalías valorables como disráficas podemos citar: hipertriosis lumbosacra, espina bífida (con o sin meningocele, oculta), deformidades congénitas de los pies, hipospadias, extrofia vesical, asimetría mamaria, estrabismo, paladar ojival, cifoescoliosis por motivos endógenos, algunas anomalías reflejas, especialmente de extremidades inferiores, etc.

El *status dysraphicus* sería el medio genotípico adecuado para el desarrollo de las condiciones patológicas motivadas por algunos genes origen de heredoneuropatías, tales como la enfermedad de Friedreich, la siringomielia, etc.

Con el *status dysraphicus* se relacionan numerosos estudios que tienden a valorar la presencia de algunas anomalías como microformas de ciertas heredodegeneraciones. La cuestión es delicada, pues supone el justipreciar el valor genético y clínico de pequeños signos que muchas veces presentan personas normales. BAUER, tomando una cifra de por sí arbitraria, establece que cuando una variación particular de un determinado rasgo se halla en menos del 4,5% de todos los individuos de la población, y solamente entonces, puede considerarse como anormal.

Relacionado con éste está el problema de las formas parcelarias, frustadas, abortivas y rudimentarias de determinadas heredodegeneraciones ante las cuales los autores (VAN BOGAERT) se pronuncian en pro de un criterio unicista,

afirmando que en presencia de un sólo y mismo proceso de disolución morbosa no es lícito establecer la individualidad de ciertas variedades morbosas.

En otro punto de la cuestión están las *formas mixtas* que señalan la relación existente entre algunas heredodegeneraciones.

Y todavía quedan las *formas complejas*, con elementos de una y otra especie, relacionables con un hecho de más frecuente observación, el de la coexistencia dentro de una misma familia de tipos diversos de enfermedades y disposiciones neuropáticas. Algunos de estos hechos, que pueden calificarse como de *heterotransmisiones de herencia neuropática*, señalan una cierta ligazón entre heredoneuropatías aparentemente muy distintas, ligazón sobre cuya naturaleza es preciso, sin embargo, guardar extrema reserva.

La Escuela rumaná (MARINESCO, JONESCO-SISESTI) esbozó una clasificación de las heredoneuropatías aplicable en principio a las medulares, clasificación que procuraremos extender a otros territorios en la somera descripción que sigue. Esta intenta, no un estudio clasificador exacto y decisivo, ni tampoco traduce una noción completa y acabada. Vale simplemente como esquema de futuras orientaciones y como ayuda en la ordenación de conceptos.

Dichos autores hablaron de neuropatías heredodegenerativas, neuropatías heredoproliferativas y disgenesias estáticas. Nosotros citaremos también el importante grupo de las displipoidosis y terminaremos comentando una última condición más vaga e imprecisa de la patología nerviosa de raíz constitucional. Nos detendremos asimismo un momento en esbozar las relaciones entre algunos de los grupos individuados.

A. *Heredoneuropatías degenerativas*. Se caracterizan por estar *directamente condicionadas por factores genotípicos* y por basarse y evolucionar sobre *procesos anatómicos degenerativos* de las estructuras nerviosas, afectando habitual o predominantemente a determinados centros y vías, y por su *evolución progresiva*.

En este capítulo caben: La heredodegeneración espinocerebelosa con sus distintas formas (enfermedad de Friedreich, heredoataxia cerebelosa de Pierre Marie, paraplejía espástica familiar de Strümpell-Lorrain, etc.), las formas evolutivas de la distaxia arrefléxica hereditaria de ROUSSY-LEVY, la amiotrofia neuroespinal de CHACOT-MARIE, la corea de Huntington, la degeneración hepatolenticular progresiva, las distrofias musculares y otras miopatías, las formas hereditarias del espasmo de torsión y de la parálisis agitante, las formas hereditarias de leucodistrofias cerebrales progresivas, de las encefalopatías preseniles, de las atrofiás mielopáticas, de la esclerosis lateral amiotrófica, etc.

Las heredoneuropatías degenerativas, por su origen, por su anatomía patológica, por su evolución, forman el núcleo del concepto de heredodegeneración en Neurología.

B. *Heredoneuropatías proliferativas*. Su *determinación* es igualmente *genotípica*, pero su anatomía patológica se fundamenta en *procesos proliferativos* (hipertrofias, hiperplasias, metaplasias, neoplasias incluso) de tejidos neurales o en conexión con los centros nerviosos.

Podemos citar en este apartado: La siringomielia genuína, la neurofibromatosis de Recklinghausen, la esclerosis tuberosa, la angiomatosis trigémino-cerebral de Sturge-Weber, la angiomatosis retino-cerebelo-medular de Hippel-Lindau.

Tal agrupación no es evidentemente uniforme. En el caso de la siringomielia, la proliferación tiene lugar a expensas de elementos gliales, neuroectodérmicos, hecho más discutible para el caso de la neurofibromatosis. En la esclerosis tuberosa, aparte otras estructuras, participa la proliferación neuroectodérmica. Con las angiomatosis el concepto de proliferación se dilata al

conectivo ya las culiertas neurales, aunque con conexiones íntimas evidentes con el neuroectodermo (recuérdese la frecuente asociación de siringomelia con hemangionia medular).

Aunque anatómicamente proliferativas, estas heredoneuropatías son también, genética y biológicamente hablando, heredodegeneraciones.

Subrayemos que en muchas de ellas la proliferación llega al extremo blastomatoso.

Los conceptos de *facomatosis*, *displasias neuroectodérmicas*, *neuroectodermosis*, hacen referencia a ciertas características conjuntas de elementos del grupo de las heredoneuropatías proliferativas y de sus relaciones con otras afecciones.

C. *Disgenesias estáticas*. Así llamadas porque, *debidas a factores hereditarios*, su anatomía patológica se resume en *hechos anómalos no evolutivos*. Pueden considerarse como malformaciones más que como enfermedades. Sin embargo, los límites, como veremos son oscuros.

Citemos aquí: La hidromielia esencial, el síndrome de Little por agenesia piramidal (no desde luego, todos los síndromes de Little), la aplasia axial, los síndromes cerebelosos de Förster y de Batten, la amiotonía mal llamada congénita de Oppenheim.

Entre los tres grupos enumerados existen numerosas *conexiones*. Citemos aquí solamente alguna de ellas:

a) Entre heredoneuropatías degenerativas y proliferativas:

1. El concepto clínico y genético de *status dysraphicus* relaciona y aún a la siringomielia (proliferativa) y la enfermedad de Friedreich (degenerativa), afecciones ambas que florecen sobre aquél.

2. La neuritis hipertrófica familiar de Dejerine-Sottas se relaciona claramente por un lado con la neurofibromatosis de Recklinghausen (proliferativa) y por otro con la amiotrofia de Charcot-Marie (degenerativa), marcando un tránsito entre ambos grupos.

b) Entre disgenesias y heredoneuropatías degenerativas las relaciones son muy difíciles de definir por lo íntimas e intrincadas. La transición entre el concepto estático de la distaxia arrefléxica de Roussy-Levy y la enfermedad de Friedreich (DEREUX) es un buen ejemplo. Otro el de las relaciones entre la amiotonía de Oppenheim y la enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Igualmente entre la ataxia cerebelosa de Batten y las heredoataxias progresivas (van BOGAERT). Sin apurar en detalles digamos pues que *la transición entre la patología malformativa nerviosa (disgenesias estáticas) y las heredoneuropatías degenerativas progresivas es esencialmente gradual e imposible de definir con un trazo de separación o una tajante disyuntiva*.

D. Un grupo aparte debe hacerse para las neuropatías hereditarias de raíz metabólica del grupo de las *dislipoidosis*. No entraremos aquí en su enumeración detenida, baste referirse a la existencia de estudios fundamentales sobre la materia (MARINESCO, SACHS, van BOGAERT).

E. Queda todavía un Capítulo amplio de la Neurología de indudable raíz constitucional y, por lo tanto, de base genotípica. Es el capítulo integrado por todas aquellas afecciones cuyos portadores son considerados como «estigmatizados», como «lábiles», como «predispuestos constitucionales», conceptos que van desde la clara noción hereditaria hasta una vaga disposición favorecedora. Aquí cabe recordar la neurodisonía migrañoide, las diencefalosis de condición endógena, numerosas manifestaciones vegetativas, las vivenciaciones neuróticas reiteradas en individuos con disposición constitucional, etc.

Algunas de las afecciones incluíbles en este grupo son a menudo calificadas de «funcionales», implicando a veces con este término un sentido de exclusión de base orgánica y también de raíz genotípica, que creemos equivocado.

Al considerar este vasto capítulo se desdibujan los límites de la Patología Nerviosa Hereditaria pasando progresivamente desde su núcleo hacia su periferie, sujeta a una imposibilidad de demarcación tan radical como radical es la imposibilidad de definir exactamente las conexiones —y el campo— de la Herencia y del ambiente. En este terreno periférico cobra más valor la concepción de lo constitucional como algo lejano —aunque derivado— de las condiciones hereditarias, frente a la ligazón estricta que une genotipo y enfermedad en aquel punto que constituye el núcleo de la Patología Hereditaria del Sistema Nervioso, núcleo integrado por las llamadas Heredodegeneraciones Nerviosas a cuya delimitación conceptual hemos dedicado estas líneas.



TRANSPULMIN

Bronconeumonías

SOLVOCHIN

fecciones pulmonares

SOLVOCHIN - CALCIO

Neumonía crupal

KAMILLOSAN

Terapéutica de la Manzanilla

FOSVITANON

Tónico reconstituyente

GLUDERGIN

Pomada cicatrizante

SEPTOQUINA

Quinina + Sulfamida

SIMPATOL

Hipotensión

TUSSIPECT

Expectorante

PANDIGAL

Tónico cardíaco

CLAUDEN

Hemostático

TIMOFISINA

Oxitócico

PICOROL

Dermatosis

LOBELINA REDER

Estados asfícticos

F E L S O L

Antiasmático

Laboratorios Gustavo Reder, S. A. - Madrid