



Diferencias en los dermatoglifos de niños con síndrome nefrótico de acuerdo a su respuesta a esteroides

Jorge Román Corona-Rivera,^{a,b} Gustavo Pérez-Cortés,^c Julieta Osuna-Osuna,^a Marcela Guadalupe Garay-Cortés,^a J. Jesús Pérez-Molina,^a Santa Ramírez-Godínez,^d Christian Peña-Padilla,^a Jehú Rivera-Vargas,^a Lucina Bobadilla-Morales^a

Dermatoglyphics differences among children with nephrotic syndrome according to steroid response

Background: Although the association between the type of idiopathic nephrotic syndrome (INS) and a peculiar pattern of fingerprints digital would suggest the presence of genetic factors related to both, this has not been previously studied. This study aimed to evaluate if there are fingerprints patterns differences between children with steroid-resistant INS (SRNS) and those with steroid-sensitive INS (SSNS).

Methods: The frequencies distribution of arches, ulnar loops, radial loops, and whorls was studied in 60 children with SRNS, and 60 children with SSNS. Bivariate analysis to detect the relationship between each fingerprint pattern with the study groups was performed by chi-square test and to evaluate its possible association, the odds ratios (OR) were calculated with 95% confidence's intervals (95%CI).

Results: The patients with SRNS had a higher frequency of digital whorls compared with that of patients with SSNS (46.7% vs. 30.7%, $p = 0.005$). Additional comparisons using a "whorls excesses" definition obtained from normative data in our population (≥ 7 whorls in females or ≥ 8 in males) were associated with increased odds for SRNS (OR 2.96, 95% CI 1.15-7.61).

Conclusions: Our findings indicate that there are differences between children with SRNS and SSNS at the level of digital dermatoglyphics, but further studies are needed to confirm this association and its possible implications.

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es un padecimiento de etiología multifactorial común en pediatría, clínicamente se define por la presencia de proteinuria masiva, edema e hipalbuminemia, vinculados a daño glomerular.¹ El pronóstico del SNI se correlaciona directamente con la capacidad de respuesta al tratamiento con esteroides, lo que permite clasificar a estos pacientes como síndrome nefrótico sensible a esteroides (SNSE), o con síndrome nefrótico resistente a esteroides (SNRE), dependiendo respectivamente, de si existe, o no, buena respuesta al tratamiento con este tipo de medicamentos.^{1,2} Los niños con SNI que permanecen sensibles a esteroides tienen más probabilidad de tener histológicamente cambios mínimos, mientras que el espectro de lesiones histopatológicas en los niños con SNRE son variables e incluyen: la glomeruloesclerosis focal segmentaria, glomerulonefritis proliferativa mesangial, glomerulonefritis mesangiocapilar, nefropatía por IgA, y otras lesiones menos frecuentes.³ El SNI es una enfermedad crónica y recurrente para la mayoría de los pacientes con SNSE, mientras que una considerable proporción de niños con SNRE evolucionan a enfermedad renal terminal requiriendo diálisis y/o trasplante.^{3,4} Existen varias hipótesis sobre la fisiopatología de SNI, pero ninguna explica completamente la aparición de la enfermedad, e incluyen: (a) falla en los mecanismos de regulación de los genes implicados en el proceso de maduración y diferenciación de los linfocitos, en especial de las células T en los pacientes con SNSE, (b) anomalías de las proteínas de los podocitos que conducen a modificaciones del citoesqueleto, y (c) el probable impacto de las modificaciones del epigenoma del ADN en las células, posterior a una infección viral.²

Los patrones de huellas digitales son sutiles marcadores permanentes del ambiente fetal, aunque también están genéticamente influenciados.⁵ Por lo tanto, varios estudios han determinado la existencia de diversas asociaciones entre diferentes patrones dermatoglíficos y diversas entidades malformativas,⁶ cromosómicas,⁴

Keywords

- Dermatoglyphics
- Nephrotic syndrome
- Steroids
- Pediatrics

Palabras clave

- Dermatoglifia
- Síndrome nefrótico
- Esteroides
- Pediátrica

^aServicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

^bInstituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona-Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

^cServicio de Nefrología, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

^dServicio de Nefrología, Hospital de Pediatría, UMAE Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Román Corona-Rivera

Teléfono: (33) 1058 5200, extensión 33647

Correo electrónico: rocorona@cucs.udg.mx

Introducción: aunque la asociación entre el tipo de síndrome nefrótico idiopático (SNI) y algún patrón peculiar de huellas digitales sugeriría la presencia de factores genéticos relacionados a ambos, esto no ha sido previamente estudiado. Este estudio pretende evaluar si existen diferencias entre los patrones digitales de niños con SNI resistente a esteroides (SNRE) y aquellos con el SNI sensible a esteroides (SNSE).

Métodos: se estudiaron las frecuencias de arcos, asas cubitales, asas radiales y rizos en 60 niños con SNRE y 60 niños con SNSE. Se realizó análisis bivariado para detectar la relación entre cada figura digital y los grupos de estudio mediante la prueba de Chi cuadrada y para evaluar su posible asociación se calcularon los odds

ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95 %.

Resultados: los pacientes con SNRE tuvieron una mayor frecuencia de rizos en comparación con pacientes con SNSE (46.7 % frente a 30.7 %, $p = 0.005$). Comparaciones adicionales utilizando una definición de «excesos de rizos» obtenida datos normativos previos de nuestra población (≥ 7 rizos en mujeres o ≥ 8 en varones), también se asoció a la presencia de SNRE (OR: 2.96, IC95 %: 1.15-7.61).

Conclusiones: estos hallazgos indican que existen diferencias entre los niños con SNRE y SNSE a nivel de los dermatoglifos digitales, aunque son necesarios estudios adicionales para confirmar la presente asociación y sus posibles implicaciones.

Resumen

monogénicas⁷ y multifactoriales.^{8,9} En trabajo previo no publicado¹⁰ comparamos los dermatoglifos de 56 niños con SNI con un grupo control de 112 niños sanos y aunque no encontramos claras diferencias entre ambos, si las observamos dentro de los mismos pacientes con SNI, lo que podría sugerir la presencia de factores genéticos relacionados a la presentación o severidad del SNI. Dado que el curso del SNI y sus resultados varían en relación con la respuesta al tratamiento con esteroides, este estudio tuvo como objetivo evaluar si existen diferencias en los patrones de huellas digitales entre los niños con SNRE y los que tienen SNSE.

Población y métodos

Un total de 120 pacientes consecutivos con SNI fueron examinados a partir de mayo de 2008 hasta noviembre de 2013 con respecto a sus patrones de huellas

digitales. Los grupos de estudio fueron niños mexicanos mestizos menores de 16 años, con diagnóstico de SNRE ($n = 60$) o con SNSE ($n = 60$), provenientes del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I. Menchaca» (Guadalajara, México). Los pacientes con SNI fueron diagnosticados por un nefrólogo pediatra como SNRE o SNSE basándose en la respuesta a la terapia con glucocorticoides orales de acuerdo con las definiciones y criterios del International Study of Kidney Disease in Children (1978).¹ Las características de los grupos de estudio se muestran en el cuadro I. Todos los pacientes con SNRE tuvieron biopsia renal, cuyos resultados fueron los siguientes: glomeruloesclerosis focal segmentaria en 37 (61.6 %), glomerulonefritis proliferativa mesangial en 21 (35 %), y otras lesiones en 2 casos (3.4 %); mientras que los pacientes con SNSE fueron considerados como SNI de cambios mínimos, aun sin el conocimiento de su histología renal, basados en su respuesta al esteroide, su evolución clínica

Cuadro I Características de los grupos de estudio

Características	SNI resistente a esteroides		SNI sensible a esteroides		p^*
	n	(%)	n	(%)	
Edad en años (media, \pm DE)**	9.0	(\pm 4.1)	6.5	(\pm 3.9)	0.001
Genero					
Masculino	39	(65.0)	36	(60.0)	0.353
Femenino	21	(35.0)	24	(40.0)	
Edad de inicio del SNI (media, \pm DE)**	4.7	(\pm 3.5)	3.7	(\pm 2.7)	0.084
Recaídas después del tratamiento					
Recaídas infrecuentes	9	(15.0)	43	(71.7)	< 0.0001
Recaídas frecuentes	48	(80.0)	3	(5.0)	< 0.0001
Sin recaídas	3	(5.0)	14	(23.3)	0.0156
Uso de otros fármacos***	54	(90.0)	2	(3.3)	< 0.0001

SNI = síndrome nefrótico idiopático; DE = desviación estándar; *Chi cuadrada con corrección de Yates; ** t de Student;

***ciclofosfamida y/o ciclосporina y/o enalapril

Cuadro II Patrones digitales en 120 pacientes con síndrome nefrótico

Tipo de patrón digital	SNI resistente a esteroides n = 600 (dígitos)		SNI sensible a esteroides n = 600 (dígitos)		p*
	n	%	n	%	
Arcos	10	1.6	23	3.8	0.091
Asas radiales	12	2.0	23	3.8	0.078
Asas cubitales	298	49.7	370	61.7	0.023
Rizos	280	46.7	184	30.7	0.005

SNI = síndrome nefrótico idiopático; *Chi cuadrada con corrección de Yates

y hallazgos de laboratorio evaluados por el nefrólogo pediatra con base en el reporte de la International Study of Kidney Disease in Children (1981).¹¹

Las huellas digitales se obtuvieron de ambas manos, usando el método estándar de entintado e impresión.¹² La evaluación y clasificación de patrones de huellas digitales fue realizada por un genetista, ciego en cuanto al conocimiento de la pertenencia a cada uno de los grupos de estudio. Se analizaron los tres patrones dérmicos básicos en las falanges distales de cada dedo, de acuerdo con la nomenclatura de Penrose (1968):¹³ arcos, asas y rizos, en base a el número de trirradios. El arco (simple o en tienda), se identificó como la única figura que no tiene trirradios. Las asas tienen un solo trirradio y se clasificaron en cubitales o radiales, dependiendo de si abren por el lado cubital o radial del dedo. Los rizos o remolinos tienen típicamente dos trirradios y no consideramos la distinción entre sus diversos subtipos (simples, dobles, centrales, accidentados). Utilizamos como criterio de no inclusión la presencia de anomalías congénitas y/o retraso mental y tampoco fueron incluidos pacientes con formas genéticamente determinadas de síndrome nefrótico, u otras causas secundarias del mismo. El Comité de Ética e Investigación del Hospital Civil de Guadalajara aprobó el protocolo de estudio con número de registro 821/08 y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de los pacientes o de los mismos pacientes, en función de su capacidad perceptiva. Se

realizó análisis bivariado mediante el test de Chi cuadrada (o Chi cuadrada con corrección de Yates) para detectar las diferencias entre cada patrón de huella digital en los grupos de estudio y su posible asociación, se midió con los odds ratio (OR) y se calcularon sus intervalos de confianza del 95 % (IC95%). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.0.

Resultados

El número y distribución de cada uno de los cuatro principales tipos de huellas digitales fue determinada para cada dedo y mano de cada grupo de manera independiente (cuadros II y III). Los pacientes con SNRE tuvieron un mayor número de rizos digitales, comparado con pacientes con SNSE (46.7 % frente a 30.7 %, p = 0.005, cuadro II). Estas frecuencias de rizos persistieron incrementadas incluso cuando la mano derecha e izquierda fueron comparadas de manera individual (cuadro III). Sin embargo, para probar la significancia clínica de la sobreexpresión de rizos digitales en los niños con SNRE, se hicieron comparaciones adicionales usando la definición de “excesos” para cada uno de los patrones de huellas digitales (cuadro IV), obtenida a partir de valores de referencia para población normal del occidente de México,¹⁴ que considera además las diferencias en los patrones de huellas digitales entre los sexos, ya

Cuadro III Patrones de huellas digitales determinados en cada mano en los dos grupos de pacientes con síndrome nefrótico idiopático

Tipo de patrón digital	Mano derecha				Mano izquierda				p*		
	SNI resistente a esteroides		SNI sensible a esteroides		p*	SNI resistente a esteroides		SNI sensible a esteroides			
	n	%	n	%		n	%	n			
Arcos	3	1.0	11	3.7	0.058	6	2.0	12	4.0	0.2314	
Asas radiales	7	2.3	12	4.0	0.351	6	2.0	11	3.7	0.3250	
Asas cubitales	146	47.7	175	58.3	0.021	152	50.7	195	65.0	0.0005	
Rizos	144	48.0	102	34.0	0.0006	136	45.3	82	27.3	< 0.0001	
Total	300	100	300	100		300	100	300	100		

SNI = síndrome nefrótico idiopático; *Chi cuadrada con corrección de Yates

Cuadro IV Frecuencia de “excesos” de patrones digitales en 120 pacientes con síndrome nefrótico idiopático

Tipo de exceso de patrón digital*	SNI resistente a esteroides <i>n</i> = 60		SNI sensible a esteroides <i>n</i> = 60		<i>p</i> **	OR	IC ₉₅ %
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Exceso de arcos (≥ 3 en mujeres o ≥ 2 en hombres)	2	3.3	4	6.7	0.679	0.48	0.08-2.74
Exceso de asas cubitales (≥ 9 en ambos sexos)	7	11.7	12	20.0	0.317	0.52	0.19-1.45
Excesos de asas radiales (≥ 2 en ambos sexos)	2	3.3	6	10.0	0.272	0.31	0.06-1.60
Excesos de rizos (≥ 7 en mujeres o ≥ 8 en hombres)	18	30.0	8	13.3	0.045	2.78	1.10-7.03

*Obtenido de información normativa previa;¹³ SNI = síndrome nefrótico idiopático; **Chi cuadrada con corrección de Yates; OR = odds ratio; IC₉₅ % = intervalos de confianza del 95 %

que los rizos son más comunes en los hombres que en las mujeres. Encontramos que nuevamente solo el “exceso de rizos” mostró odds ratio de asociación con el SNRE (cuadro IV). Además, aunque los pacientes con SNRE tuvieron significativamente menos asas cubitales que el grupo de SNSE (cuadros II y III), las frecuencias de “excesos de asas cubitales” fueron estadísticamente similares y sus OR no mostraron asociación (cuadro IV). Por lo tanto, el aparente decremento en la frecuencia de asas cubitales en los niños con SNRE fue interpretado en relación a un genuino exceso de rizos. En todas las valoraciones realizadas, las frecuencias de arcos y asas radiales por grupo y mano (cuadros II y III), así como sus “excesos” (cuadro IV), no mostraron diferencias ni asociación entre los grupos de estudio.

Discusión

Nuestros resultados indican que las frecuencias de rizos en pacientes con SNRE difieren significativamente de aquellos con SNSE. Los patrones de las crestas dérmicas son características anatómicas que resultan de la formación y posterior regresión de los cojinetes fetales entre las semanas 8-12 de gestación y en lo particular, se cree que los rizos se forman a partir de unos cojinetes fetales grandes y centrales.⁵ En población normal, los rizos son el segundo patrón prevalente, y tienen una mayor preponderancia en varones.^{12,14} Consideramos que el predominio esperado de varones afectados por SNI,² no explica por sí mismo la mayor proporción de rizos observada en nuestros niños con SNRE, ya que dicho hallazgo persistió aún después de comparar estas frecuencias con nuestra definición operacional de “exceso de rizos” por sexo (cuadro IV), según nuestro estudio local de referencia dermatoglífica realizado en 300 varones y 300 mujeres sanas del occidente de México.¹⁴ Por lo

tanto, interpretamos el exceso de rizos en relación a la severidad del SNI, ya que la respuesta satisfactoria a esteroides está ampliamente reconocida como un factor de buen pronóstico,² y por el contrario, los pacientes con SNRE tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar complicaciones o progresar a etapas más avanzadas de enfermedad renal crónica.¹⁵ Interpretamos estas desviaciones anatómicas a nivel dermatoglífico como reflejo de un fenotipo específico de expresión postnatal, por lo que consideramos que los niños con SNRE pudieran tener un mayor número de alelos de riesgo en comparación con aquellos con SNSE, y esta mayor carga genética pudo haber influenciado el desarrollo de sus dermatoglifos y explicar las diferencias anatómicas observadas en nuestro estudio, acorde a uno de los criterios de las enfermedades multifactoriales referente a la relación existente entre la severidad de un padecimiento y su mayor riesgo de recurrencia, característica que es indicativa de una mayor heredabilidad, acorde al conocido modelo del umbral.¹⁶

En conclusión, asumiendo que el SNRE es una enfermedad clínicamente heterogénea con diferentes variantes histológicas y con varios genes implicados en su ocurrencia,^{2,3,15} el exceso de rizos observado en el presente trabajo puede ser considerado como una expresión anatómica de dichos determinantes genéticos, por el hecho de estar presentes también durante la formación de los dermatoglifos. Sin embargo, tal como ha ocurrido con otras asociaciones dermatoglíficas iniciales,¹⁷ se requiere de estudios adicionales para confirmar al exceso de rizos digitales como un posible marcador anatómico asociado al SNRE en niños.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978;13(2):159-65.
2. Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(8):1249-56.
3. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003; 362(9384):629-39.
4. Davin JC, Rutjes NW. Nephrotic syndrome in children: from bench to treatment. *Int J Nephrol.* 2011; 2011:372304.
5. Preus M, Fraser C. Dermatoglyphics and syndromes. *Am J Dis Child.* 1972; 124(6):933-43.
6. Saxena RS, David MP, Indira AP. Dermatoglyphic evaluation in subjects and parents of cleft lip with and without cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013; 50(6):e105-10.
7. Luna PC, Larralde M. Profuse congenital familial milia with absent dermatoglyphics (Basan's Syndrome): description of a new family. *Pediatr Dermatol.* 2012; 29(4):527-9.
8. de Bruin EI, de Nijs PF, Verhulst FC, Huijink AC. The association between formal thought disorder and finger print asymmetry in children with a psychiatric disorder: an exploratory study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 21(12):691-8.
9. Sariri E, Kashanian M, Vahdat M, Yari S. Comparison of the dermatoglyphic characteristics of women with and without breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 160(2):201-4.
10. Garay-Cortés M. Dermatoglifos palmares y digitales en niños con síndrome nefrótico idiopático. Tesis de Especialidad en Pediatría Médica no publicada. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México, 2009.
11. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1981; 98(4):561-4.
12. Schaumann B, Alter M. Dermatoglyphics in medical disorders. New York, USA: Springer-Verlag; 1976.
13. Penrose LS. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature. *Birth Defects Orig Art Ser.* 1968; 4(3): 1-13.
14. Corona E, Noriega MA, Totsuka SE, Ornelas ML, Pérez G, Pablos A, Ramírez EJ, Barajas LO, Padiña LM, Quintana ML. Dermatoglifología médica: estudio de referencia para una población estudiantil del occidente de México. *Revista Archivos Facultad de Medicina Universidad de Guadalajara (México)* 1983; 2(1):34-45.
15. Gbadegesin R, Smoyer WE. Nephrotic Syndrome. En: Geary DF, Schaefer F, editores. *Comprehensive Pediatric Nephrology.* Philadelphia, USA: Mosby, 2008; p. 205-18.
16. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. Genética en medicina. 7^a. ed. Barcelona, España: Elsevier, España, 2008; p. 151-74.
17. Corona-Rivera JR, Coello-Ramírez P, Corona-Rivera A, Larrosa-Haro A, et al. Dermatoglifos palmares en niños con constipación crónica idiopática. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1996; 53(1):24-7.