

Las enfermedades genéticas que escribieron la Historia

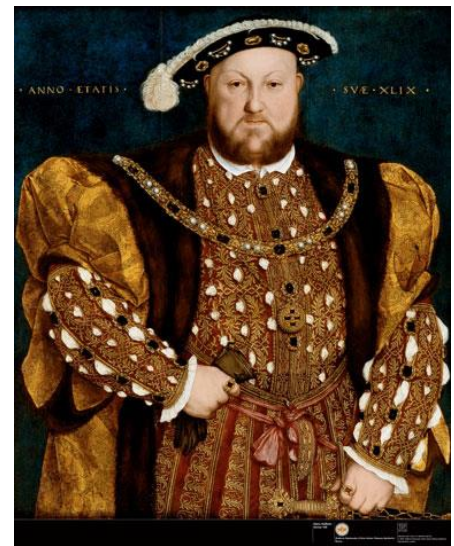
La historia de Europa ha estado determinada por las malas decisiones y las enfermedades de sus monarcas y gobernantes. Con el paso del tiempo y el avance de la ciencia, hemos podido discernir cuales eran los motivos del errático comportamiento de estos y, en la mayoría de los casos, se especula que sus delirios se debían a enfermedades genéticas.

Enrique VIII y el Síndrome de McLeod

Durante su juventud fue un rey inteligente, atlético y bondadoso; sin embargo, al envejecer, fue haciéndose cada vez más introvertido, obeso y cruel, siendo famoso por decapitar a dos de sus mujeres, así como a varios opositores y consejeros. Su política se vio realmente influida por la incapacidad de engendrar un varón y por su debilidad por las mujeres: precisamente su amor por Ana Bolena, lo llevó a separarse de la Iglesia Católica, para fundar la Iglesia Anglicana, de la que erigió cabeza visible.

La hipótesis más plausible que explicaría la incapacidad de engendrar hijos sanos, sería la de que el rey era Kell positivo. Este trastorno de la sangre aparece en muy baja proporción en la población caucásica (9%) y supone la existencia de un tipo particular de antígeno en los eritrocitos. Al fecundar a una mujer Kell negativa, este niño puede hacer en condiciones normales, pero sus antígenos Kell entrarán en contacto con el sistema inmune de la madre, bien durante el embarazo o durante el parto. Como consecuencia, en los embarazos siguientes, se genera una respuesta inmune contra los antígenos Kell del feto, a los que la madre ya había estado expuesta, lo que provoca la muerte de todos los fetos que se engendren tras el primero. Esta teoría concuerda parcialmente con los datos históricos: tres de los cuatro hijos de Enrique que alcanzaron la adolescencia, nacieron fruto del primer embarazo de sus madres, mientras que los siguientes embarazos de estas mujeres terminaron en aborto o muerte prematura del neonato; sin embargo, la futura reina María I, nació fruto del quinto embarazo de Catalina de Aragón, lo que no se corresponde con esta hipótesis.

El cambio de comportamiento de Enrique VIII, se debería a que el rey sufría Síndrome de McLeod. Esta enfermedad genética ligada al cromosoma X, afecta solo a individuos Kell positivo y provoca deterioro muscular, cognitivo y demencia a partir de los 30 años. Precisamente a partir de los 36 años es cuando los cambios de personalidad del monarca comienzan a acentuarse: divorcio de Catalina de Aragón, decapitación de Tomás Moro y Ana Bolena....



Jorge III y la porfiria

Bajo su gobierno, Inglaterra se convirtió en la primera potencia mundial, extendiendo su dominio por Norteamérica y el Atlántico. Sin embargo, el suceso que marcó su reinado, fue la pérdida de las colonias americanas, que posteriormente darían lugar a los Estados Unidos.

El monarca sufrió, a lo largo de su vida periodos de confusión mental, alucinaciones, agresividad y acompañado de orina oscura, vómitos y fuertes dolores abdominales. La condición mental del rey fue empeorando al envejecer, hasta llegar a perder totalmente la cordura a los 71 años. Como consecuencia, fue encerrado en el Palacio de Windsor hasta su muerte. Sus coetáneos comentaban de él, que se paseaba desnudo por los jardines cazando mariposas imaginarias, hablando con los patos y los árboles e incluso que se pasó 58 horas hablando sin cesar y de forma incongruente antes de entrar en coma.



La causa del delirio del rey Jorge III parece haber sido la porfiria, concretamente la porfiria intermitente aguda. Esta enfermedad metabólica se debe a diversas mutaciones en el gen que codifica para una de las enzimas que catalizan la síntesis del grupo hemo de la hemoglobina. Como consecuencia, se acumulan intermediarios de esta vía de síntesis, provocando neurotoxicidad. Otros de estos intermediarios se eliminan en la orina, causando una coloración rojiza o más oscura.

La vida y enfermedad del monarca fue llevada al cine en la película de 1994 *La locura del Rey Jorge*.

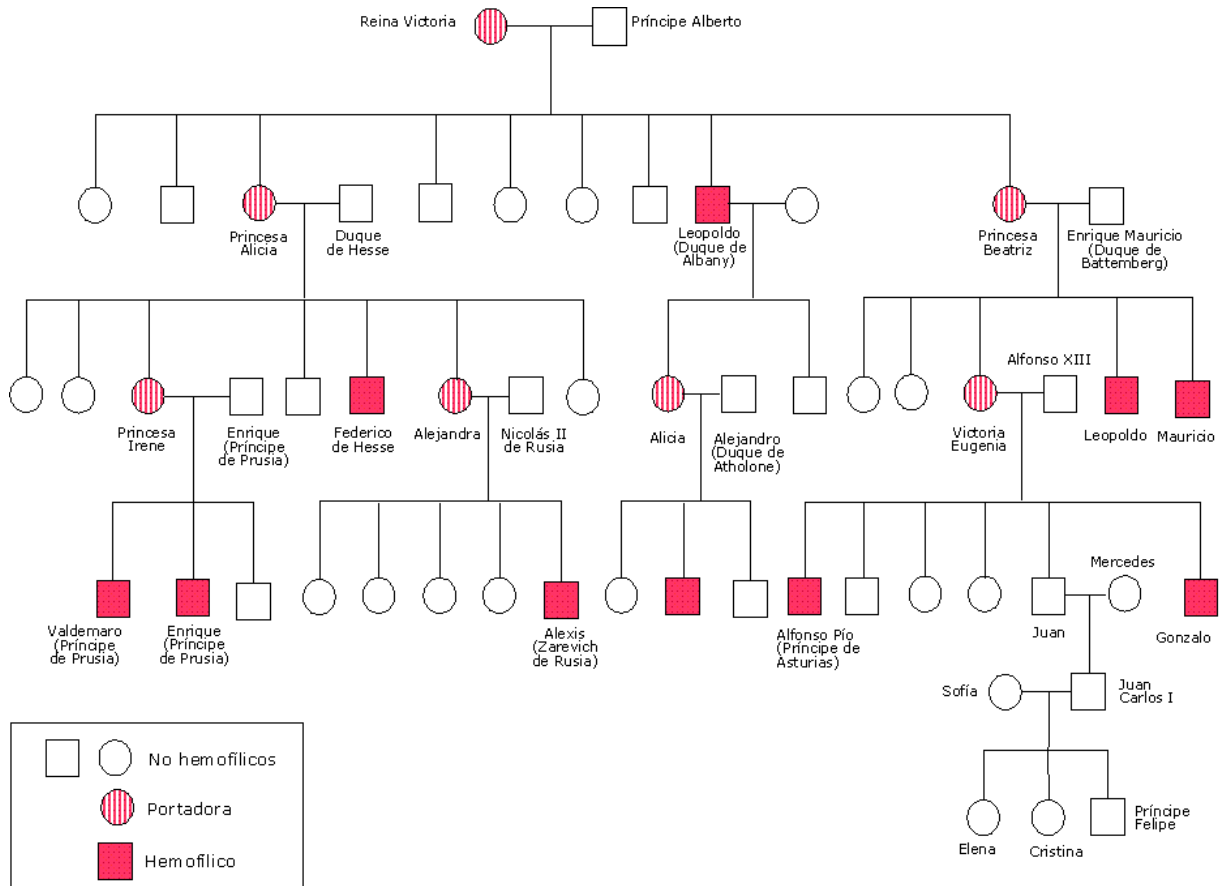
La Reina Victoria y la hemofilia



Aunque la nieta del Rey Jorge III no poseía esta enfermedad, si era portadora, y su política de alianzas matrimoniales causó la expansión de la hemofilia por las principales casas reales europeas.

La hemofilia es una enfermedad genética de herencia recesiva y ligada al cromosoma X, caracterizada por la incapacidad de coagular la sangre. La monarca británica era, concretamente, portadora de la hemofilia tipo B, debida a la ausencia del factor IX de coagulación.

El origen de la enfermedad en la familia real inglesa es desconocido, ya que los padres de la Reina Victoria no poseían la mutación. Como se puede ver en la genealogía inferior, de sus 9 hijos, un varón sufrió la enfermedad y dos mujeres fueron portadoras. Además, 3 de sus nietos murieron por la enfermedad y 4 de sus nietas fueron portadoras: Irene introdujo la enfermedad en la familia real prusiana, Alejandra en la rusa y Victoria Eugenia en la española al casarse con el rey Alfonso XIII.



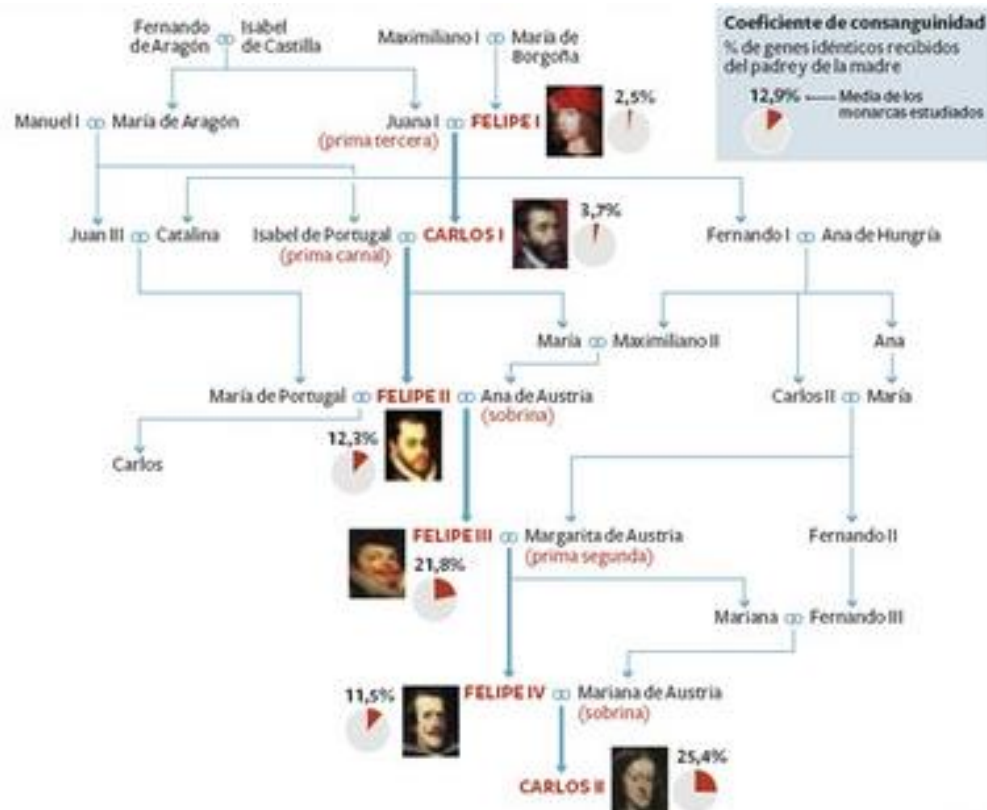
El caso más conocido de hemofilia es, posiblemente, el del zarévich Alexis, hijo de Alicia (nieta de la reina Victoria) y el zar Nicolás II. La enfermedad del heredero al trono y la incapacidad de los médicos para curarla, llevaron a la zarina a confiar sus cuidados al monje Rasputín. Con el tiempo, el advenedizo religioso se ganó la animadversión del pueblo. Este odio, junto a las nefastas políticas del zar, desembocó en la Revolución Bolchevique de 1917, que acabó con la dinastía Romanov e instauró el comunismo en Rusia.

El hechizo de Carlos II

Fue el último representante de la dinastía Habsburgo en España. Su deformidad física, enfermedad e incapacidad para engendrar un heredero lo llevaron a creer que había sido hechizado. A su muerte sin descendencia, a la edad de 38 años, el archiduque Carlos de Austria y Felipe de Borbón se disputaron el trono español comenzando la Guerra de Sucesión española. La victoria del segundo, supuso la llegada de la dinastía borbónica al trono de España, la cual perdura en nuestros días.



La enfermedad de Carlos II, fue la consecuencia última de los matrimonios endogámicos de los Habsburgo. Un equipo de investigadores de la USC, ha estudiado el coeficiente de consanguinidad de los reyes de la Casa de Austria. Este valor indica la probabilidad de que un sujeto dos alelos idénticos de un gen debido a un ancestro común de sus padres. Se llegó a la conclusión de que el nivel de consanguinidad del “Rey Hechizado” era de 0,254 (superior incluso al de un hijo entre hermanos o entre padre e hijo).

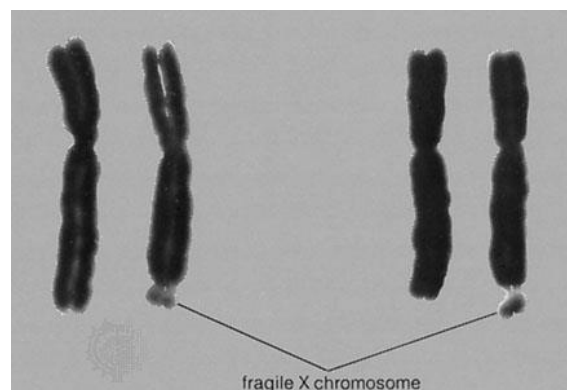


Desde su nacimiento, Carlos, único heredero al trono, se reveló débil y enfermizo. Fue alimentado por amas de cría hasta los 4 años, no se sostuvo en pie hasta los 6, sufrió epilepsia hasta los 15 y poseía un fuerte retraso mental: no aprendió a leer hasta los 10 años, nunca supo escribir correctamente y sufría constantes ataques de cólera. A los 28 años, su salud era realmente precaria: había envejecido a una velocidad sorprendente y sufría graves problemas intestinales derivados de su adicción al chocolate, los duros tratamientos a los que los médicos lo sometían y a al prognatismo (mandíbula inferior saliente) característico de los Habsburgo, que le impedía masticar con normalidad.

A su muerte, debida probablemente a una insuficiencia renal, se le realizó una autopsia, en cuyo informe puede leerse: *“No tenía el cadáver ni una gota de sangre; el corazón apareció del tamaño de un grano de pimienta; los pulmones, corroídos; los intestinos, putrefactos y gangrenados; un solo testículo, negro como el carbón, y la cabeza llena de agua”*.

Hoy en día se sabe que el rey, muy probablemente, sufriese el Síndrome de Klinefelter, entre otros muchos defectos congénitos. Los individuos afectados por este síndrome poseen un genotipo 47/XXY (con un cromosoma X extra). Dicho síndrome se caracteriza por infertilidad (niveles inadecuados de testosterona, disfunción testicular, genitales pequeños, azosporia), ginecomastia (crecimiento de los senos), trastornos conductuales y aspecto eunucoide (talla alta, extremidades largas, escaso vello facial y distribución de vello de tipo femenino). Otras anomalías asociadas son criptorquidia (testículos intraabdominales, no descendidos a la bolsa escrotal), hipospadias (orificio de la uretra entre la base y la punta del pene) y escoliosis, así como diabetes y bronquitis crónica en la edad adulta. Carlos II no presentaba algunos de los elementos característicos de la enfermedad (no tenía ginecomastia ni estatura alta), por lo que se piensa que su caso podría tratarse de una variante de mosaicismos con fórmula 46XY/47XXY (es decir, algunas células con cariotipo normal en un varón, XY, y otras con cariotipo alterado XXY).

Son muchos también los defensores de que sufriese un Síndrome X frágil. Este, se debe a una mutación conocida como expansión de trinucleótidos, que aumenta el número de repeticiones de un triplete de nucleótidos en una sección determinada del ADN. La expansión se da concretamente en un trinucleótido CGG de un gen determinado del cromosoma X. Cuando la proporción del trinucleótido supera un determinado valor, el gen se metila, perdiendo su función.



El fenotipo físico de esta enfermedad incluye cara alargada, mentón y orejas prominentes y macrocefalia. Es evidente que estos rasgos físicos son coincidentes con los retratos del monarca. Existe laxitud e hiperextensibilidad articular, pies planos e hipotonía muscular, lo cual produce y coincide con alteraciones de la deambulación. Los niños presentan retraso mental y autismo en un 30% de los casos. Además, existe un agrandamiento de los ventrículos laterales del cerebro, lo que puede explicar el hallazgo de "la cabeza llena de agua" que relata la autopsia.

La separación de la Iglesia Anglicana, la independencia de los Estados Unidos, la fundación de la Rusia Comunista, el reinado de los Borbones en España... Sin las enfermedades genéticas que sacudieron los tronos europeos en los últimos siglos, probablemente, todos estos sucesos no habrían tenido lugar. Una vez más, la Genética ha dejado su firma en el libro de la Historia.