

Caso Clínico

Defecto primario del desarrollo VACTERL en hija de madre con diabetes tipo 1

M.C. DE HOYOS LÓPEZ, J.M. PASCUAL PÉREZ, M.P. ARAGÓN GARCÍA

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Valladolid.

RESUMEN

Los hijos de madre diabética muestran una frecuencia de malformaciones congénitas cuatro veces superior al resto de la población general. Se presenta el caso de una recién nacida, hija de madre con diabetes tipo 1, que muestra malformaciones compatibles con un **defecto del desarrollo VACTERL** (asociación de malformaciones **V**ertebrales, **A**nales, **C**ardíacas, **T**ráqueo-Esofágicas, **R**enales y de **E**xtremidades (**Limb**); con otros defectos menores asociados). El escaso control diabetológico y las frecuentes hipoglucemias maternas durante la gestación podrían constituir el principal factor teratógeno implicado en este caso. Las anomalías de miembros inferiores y columna distal que presenta la recién nacida, junto con la ausencia de afectación renal, sugieren malformaciones comunes con el Síndrome de regresión caudal frecuentemente asociado a la fetopatía diabética. Por tanto, la hipótesis de una patogenia común entre el VACTERL y el síndrome de regresión caudal podría ser considerada.

Palabras clave: VACTERL, embriopatía diabética, hijo de madre diabética, malformaciones congénitas.

ABSTRACT

Infants of diabetic mother have a four-fold increased risk of congenital malformations. We report a newborn girl daughter of mother with type 1 diabetes that shows mal-

formations like a **Defect of Developing VACTERL** (association of **V**ertebral, **A**nal, **C**ardiac, **T**racheo-Esophageal, **R**enal and **L**imbs anomalies; and other minor defects associated). Poorly controlled diabetes and frequent maternal hypoglycemia during pregnancy might be principal teratogenic factor. Limb and caudal vertebral anomalies that newborn child presents suggest similar malformations like Caudal Regression Syndrome. Therefore, hypothesis of a common pathogenesis might be considered.

Key words: VACTERL, diabetic embryopathy, children of diabetic mothers, congenital malformations.

INTRODUCCIÓN

El acrónimo VACTERL⁽¹⁾ representa la presencia simultánea de malformaciones congénitas **V**ertebrales, **A**nales, **C**ardíacas, **T**ráqueo-Esofágicas, **R**enales y de **E**xtremidades (**Limb**). La existencia de tres defectos mayores, asociados o no con otras malformaciones menores, permite su definición.

Se presenta el caso de una recién nacida, hija de madre con diabetes tipo 1, que muestra malformaciones compatibles con un "**defecto primario del desarrollo VACTERL**", término propuesto por Martínez Frías y cols.⁽²⁾ para los defectos del desarrollo que tienen lugar en el período blastogénico; diferenciándose de aquéllos originados en la fase de organogénesis, para los que se reserva el término de "asociación".

Correspondencia: M^a Cristina de Hoyos López. C/ Estadio,9 6^oB. 47006 Valladolid
Recibido: Febrero 2001 - *Aceptado:* Marzo 2001



Figura 1. Muestra la hipoplasia de pared abdominal con amplia herniación inguinal bilateral y las malformaciones de la extremidad inferior izquierda: acortamiento, artrogriposis de rodilla y malformaciones distales.



Figura 2. Detalle de las malformaciones distales de la extremidad inferior izquierda: duplicidad del primer dedo del pie, sindactilia y pies equinovaros no reductibles.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacida que ingresa en el Servicio de Neonatología, en período neonatal inmediato, por presentar bajo peso y malformaciones somáticas evidentes.

Antecedentes familiares y personales

Madre primigesta de 20 años, diagnosticada de diabetes tipo 1 desde los 10 años de edad. **Embarazo:** ignorado, sin control obstétrico ni diabetológico. Reconoce hipoglucemias frecuentes, algunas de ellas severas, en el último año. Ausencia de ingesta de teratógenos conocidos durante la gestación, así como de consumo de alcohol, tabaco y drogas de abuso. **Parto:** cefálico y vaginal. Test de Apgar 8/9 al min. y 5 min. de vida, respectivamente. Edad gestacional correspondiente a 31 semanas, por ecografía. Amniorrexia previa al ingreso y que la madre no sabe precisar. Anexos fetales normales.

Somatometría al nacimiento

Peso 1.850 g (Pc 75-90), Talla 40 cm (Pc 50-75) y PC: 30,5 cm (Pc 75-90).

Exploración física

Fenotipo de fetopatía diabética (facies pletórica, piel redundante en la nuca). Malformaciones en la extremidad

inferior izquierda: acortamiento, **artrogriposis de rodilla, duplicidad del primer dedo del pie, sindactilia y pies equinovaros no reductibles** (Figs. 1 y 2). **Asimetría pélvica y torácica con protrusión de arcos costales inferiores. Escoliosis fija congénita.** Dificultad respiratoria con test de Silverman de 6 y FR de 60 r.p.m. **Soplo sistólico 1-2/6** rudo, en mesocardio, con FC de 160 lpm. **Hipoplasia de pared abdominal con amplia herniación inguinal bilateral.** Resto de la exploración física normal.

Exploraciones complementarias

- **Hematocitometría, bioquímica sanguínea y estudios serológicos:** sin alteraciones reseñables, con adecuado control metabólico de la fetopatía diabética. Se descartan infecciones antenatales.
- **Cariotipo:** femenino normal.
- **Estudios de imagen radiológicos (Figs. 3 y 4) y ecográficos:**
 - Atresia de esófago con fistula traqueoesofágica tipo III.
 - Cardiopatía congénita tipo pseudotruncus con ramas pulmonares confluentes, arco aórtico izquierdo, atresia pulmonar, comunicación interventricular y ductus arterioso permeable. Índice cardiotorácico 64%.
 - Malformaciones vertebrales: **hemivértebras torácicas, hipoplasia vertebral lumbar y sacra. Asimetría pélvica con hipoplasia ilíaca izquierda. Escoliosis.**
 - Malformaciones costales: **once pares costales con presencia de arcos costales hipoplásicos y rudimentarios.**



Figura 3. Radiografía lateral de tórax y abdomen: La imagen de falta de progresión de la sonda nasogástrica (flecha negra) demuestra la atresia esofágica que presentaba la paciente.



Figura 4. Radiografía anteroposterior de tórax y abdomen: Imagen de cardiomegalia por cardiopatía congénita compleja. Malformaciones costales (once pares costales, arcos costales hipoplásicos y rudimentarios). Malformaciones vertebrales (hemivértebras torácicas, hipoplasia vertebral lumbar y sacra) y escoliosis. Asimetría pélvica con hipoplasia iliaca izquierda.

- Ecografía de canal raquídeo: masa a nivel de L2-L3, compatible con **lipoma extramedular**.
- Ecografía cerebral: **atrofia cortical marcada**.
- Ecografía renal: normal.

Evolución

A las 10 horas de vida es remitida para intervención quirúrgica multidisciplinaria, con corrección de la atresia esofágica y cirugía paliativa de su cardiopatía. La evolución postoperatoria fue problemática (dehiscencia de suturas, mediastinitis, oclusión de la fistula sistémico-pulmonar, sepsis, crisis convulsivas...). Superado el período agudo, se rea-

liza traqueostomía reglada y regresa al hospital de origen para terapia paliativa hasta el 6º mes de vida en el que fallece por fracaso de la función ventricular cardíaca.

DISCUSIÓN

En 1972, Quan y Smith emplearon por primera vez el acrónimo VATER para definir la asociación de las siguientes malformaciones congénitas: defectos vertebrales, atresia anal, fistula traqueoesofágica con o sin atresia y displa-

sia radial. Un año más tarde, estos mismos autores incluyeron la displasia renal⁽³⁾. Temtamy y Miller añadieron las malformaciones cardiovasculares (comunicación interventricular y/o arteria umbilical única)⁽⁴⁾ y, desde 1975, Nora y cols.⁽⁵⁾ proponen el acrónimo **VACTERL** para definir la agrupación de defectos vertebrales, atresia anal, malformaciones cardiovasculares, fístula tráqueo-esofágica con o sin atresia, displasia renal y deformidades de los miembros (*limbs*). Se exigen tres de estas seis malformaciones mayores para definir el VACTERL, pudiendo existir otras múltiples anomalías asociadas, si bien algunos autores lo han definido con sólo dos criterios mayores^(1,3). Tradicionalmente conocido con el nombre de “asociación VACTERL”, en 1998 Martínez Frías y cols.⁽²⁾ proponen sustituirlo por “**Defecto primario del desarrollo VACTERL**”, el cual define las malformaciones de origen blastogénico, reservándose el término de “**Asociación**” para las anomalías acontecidas durante la organogénesis.

La incidencia de este defecto del desarrollo primario se estima en 1,6/10.000 recién nacidos⁽⁶⁾.

Los factores etiopatogénicos relacionados no son conocidos. Se ha sugerido la hipótesis de que el VACTERL sería consecuencia de un defecto del desarrollo del tubo neural y del mesodermo preaxial⁽⁷⁾. Parece lógico pensar que la sintropía malformativa sea resultado del “timing teratológico”, o período del desarrollo en que se encuentra el feto⁽⁸⁾. Múltiples agentes teratógenos pueden desencadenar o participar en la génesis de esta alteración blastogénica: infecciones, medicamentos (antibióticos, anticonceptivos, antihipertensivos, diazepam, fenitoína...), drogas, diabetes materna, e incluso se ha relacionado con exposición elevada al plomo (3-6,9,10). En el caso de nuestra paciente, parece bastante probable que el escaso control diabetológico y el desbalance de las glucemias maternas haya constituido el principal factor teratogénico implicado. La mayoría de los casos publicados son esporádicos y excepcionalmente se describen casuísticas familiares que sugieren una herencia autosómica recesiva⁽¹¹⁾. Schuler y cols.⁽¹²⁾, en un estudio multicéntrico sobre 121 pacientes afectados de tres o más malformaciones del aparato digestivo y génito-urinario, encuentran que al menos 21 casos presentaron anomalías intermedias entre el VACTERL y la sirenomelia, sugiriendo una patogenia común. Otros autores, sin embargo, los consideran procesos etiopatogénicamente independientes⁽¹³⁾. Asi-

mismo, también se ha señalado un solapamiento del VACTERL con las malformaciones del síndrome de Goldenhar’s y la asociación CHARGE⁽⁹⁾.

Uno de los ejemplos más claros de intento de respuesta adaptativa a un ambiente metabólico desfavorable lo constituye, sin duda, el feto de una gestante diabética. La frecuencia de malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas es 4 veces mayor que en la población general. En su patogenia se involucran factores de inestabilidad metabólica (hipo-hiperglucemias), hipoxia fetal (aumento de hemoglobina F materna y afectación vascular) y otros factores ligados a la antigüedad y gravedad de la diabetes materna. Se estima que el 5-8% de los hijos de madres diabéticas presentan malformaciones congénitas mayores, con elevada mortalidad perinatal^(14,15). Una de las malformaciones más frecuentemente relacionadas con la fetopatía diabética es el “síndrome de regresión caudal”, expresión de un espectro de anomalías que afectan al polo caudal embrionario⁽¹⁴⁾. Las malformaciones que presenta nuestra paciente en extremidades inferiores y columna distal, junto con la ausencia de afectación renal, inducen a pensar en malformaciones comunes entre el VACTERL que presenta y el síndrome de regresión caudal y su implicación con la diabetes materna. Por tanto, la hipótesis de una patogenia común podría ser considerada.

El tipo de malformaciones más representativas del VACTERL está constituido a nivel vertebral por las hemivértebras⁽¹⁾, que nuestra paciente presentaba a nivel lumbar, junto con cuerpos vertebrales hipoplásicos, displasias costales (11 pares de costillas, rudimentos costales), hipoplasia sacra y pélvica. La cardiopatía congénita más común es la comunicación interventricular^(4,7), pero en este caso se trató de una cardiopatía congénita compleja tipo pseudotruncus con ramas pulmonares confluentes y arco aórtico izquierdo. La atresia esofágica con bolsón proximal y fístula traqueoesofágica distal que mostraba nuestra paciente es la anomalía predominante a este nivel^(1,10,16). Entre las malformaciones de extremidades, predomina la afectación de miembros superiores, siendo la hipoplasia radial la más típica^(1,3,14,17). El caso presentado, por el contrario, sólo mostraba anomalías en extremidades inferiores, con acortamiento y malformaciones distales (sindactilia, duplicación del primer dedo y pies equino-varos irreductibles). Además de las malformaciones mayores, en el VACTERL pueden asociarse

otras múltiples anomalías menores. Así, nuestra paciente presentaba además hipoplasia de pared abdominal con amplia herniación inguinal bilateral y un lipoma extramedular intrarraquídeo.

Es obligado el estudio cromosómico para realizar el diagnóstico diferencial con algunas cromosomopatías que se acompañan de malformaciones superponibles al “defecto primario del desarrollo VACTERL”; entre ellas la trisomía 18, deleciones 13q-, 4q- y 6q- y la anemia de fanconi⁽¹⁸⁾. El cariotipo de esta recién nacida fue normal.

El pronóstico del VACTERL depende fundamentalmente de la severidad de las malformaciones cardíacas asociadas, falleciendo hasta un 57% antes del primer año de vida⁽⁹⁾.

Finalmente, la prevención se fundamenta en el adecuado control de los factores teratógenos mencionados, en nuestro caso la diabetes materna, tanto en lo que concierne a la estabilización metabólica como al seguimiento obstétrico. Las publicaciones más recientes, basándose en el exceso de radicales libres de oxígeno fetales y el déficit de ácidos grasos esenciales detectados en las gestantes diabéticas, proponen suplementos dietéticos de vitamina E y ácidos grasos poliinsaturados en un intento de reducir la incidencia de embriofetopatía diabética⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Weaver DD, Mapstone ChL, Yu PL. The VATER association: Analysis of 46 patients. *Am J Dis Child* 1986; **140**:225-229.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 1998; **76**:291-296.
- Quan L, Smith DW. The VATER association: vertebral defects, anal atresia, traqueoesophageal fistula with esophageal atresia, radial and renal dysplasia. *J Pediatr* 1973; **82**:104-106.
- Temtamy SA, Miller JD. Extending the scope of the VATER association: definition of the VATER syndrome. *J Pediatr* 1974; **85**:345-9.
- Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies association with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975; **30**:17-21.
- Levine F, Muenke M. VACTERL association with high prenatal lead exposure: similarities to animal models of lead teratogenicity. *Pediatrics* 1991; **87**:390-392.
- Khoury MJ, Cordero JF, Greenberg F, James LM, Erickson JD. A population study of the VACTERL association: evidence for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics* 1983; **71**:815-820.
- Lubinsky M, Moeschler J. Different clusters within the VATER association distinguished through cardiac defects: possible effects of teratologic timing. *Dis Morph Clin Genet* 1987; **1**:80-83.
- Rica I, Arrate JK, Goyenaga ME, Saitua G, Delgado A. Asociación VACTERL: aportación de dos casos, uno de ellos con situs inversus. *An Esp Pediatr* 1992; **5**:408-410.
- Toulokian RJ, Keller MS. High proximal pouch esophageal atresia with vertebral, rib and sternal anomalies: an additional component to the VATER association. *J Pediatr Surg* 1988; **23**:76-79.
- Auchterlonie JA, Withe MP. Recurrence of the VATER association within a sibship. *Clin Genet* 1982; **21**:122-124.
- Schuler L, Salzano FM. Patterns in multimalformed babies and the question of the relationship between Sirenomelia and VACTERL. *Am J Med Genet* 1994; **49**:29-35.
- Lastra G, García M, Martínez MI, Martínez A. Síndrome de regresión caudal. *Arch Ped* 1996; **47**:88-90.
- Cruz M, Bosch J. Embriofetopatía del hijo de madre diabética. En: Síndromes pediátricos. Espaxs. Barcelona, 1998, p 538-539.
- Sadler LS, Robinson LK, Msall ME. Diabetic embryopathy: possible pathogenesis. *Am J Med Genet* 1995; **55**:363-366.
- Chittmitrapap S, Spitz L, Kiel EM, Brereton RJ. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child* 1989; **64**:364-368.
- Fernbach S, Glass R. The expanded spectrum of limb anomalies in the VATER association. *Pediatr Radiol* 1988; **18**:215-220.
- McNeal R, Skoglund R, Francke U. Congenital anomalies including VATER association in a patient with 6q deletion. *J Pediatr* 1977; **91**:957-960.
- Sivan E, Reece EA, Wu YK, Homko CJ, Polansky M, Borenstein M. Dietary vitamin E prophylaxis and diabetic embryopathy: morphologic and biochemical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **175**:793-799.