

PROBLEMÁTICA DEL DIAGNÓSTICO DE LOS NIÑOS MALFORMADOS CUYAS MADRES SON DIABÉTICAS

M. L. Martínez-Frías¹, E. Rodríguez-Pinilla², E. Bermejo², y Grupo Periférico del ECEMC³.

¹ ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. ² ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ³ Grupo Periférico ECEMC. Por Comunidades Autónomas: **Andalucía:** Barcia JM (Cabra), Cózar JA (Huércal Overa), Fernández E (Antequera), Gomar JL (La Línea), Lara A (Ubeda), Rodríguez A (Motril), Tapia JM (Puerto Real). **Aragón:** Calvo MJ, (Barbastro), Muñoz MS (Teruel), Oliván del Cacho MJ (Huesca). **Principado de Asturias:** Espinosa MJ (Riaño), Ramos A (Coaña), Riaño I (Cangas del Narcea), Suárez ME (Avilés). **I. Baleares:** Azúa de Brea B (Manacor), Gómez F (Mahón). **I. Canarias:** López S (Tenerife).

Cantabria: Canduela V (Laredo), Gómez-Ullate J (Santander). **Castilla-La Mancha:** Félix V (Toledo), García A (Guadalajara), García MJ (Cuenca), Huertas H (Valdepeñas), López JM (Manzanares), Rosa A (Ciudad Real), Sánchez C (Puertollano), Suay M (Cuenca), Vázquez MS (Albacete). **Castilla y León:** Aparicio P (Burgos), Burón E (Valladolid), Centeno F (Valladolid), Mousallem AG (Medina del Campo), Nieto C (Segovia). **Cataluña:** Balaguer JA (Reus), Barranco F (La Seu d'Urgell), Caubet I (Vielha), Foguet A (Olot), García MM (Figueres), Martí JJ (St C. De Gramanet), Marco JJ (Lleida), Martínez S (Girona), Puig I (Girona), Rosal J (Tortosa), Serrana A (Mora d'Ebre), Vázquez M (Palamós).

Extremadura: Arroyo I (Cáceres), Galán E (Badajoz), Contreras J (Coria), Gómez H (Llerena), Rota L (Navalmoral de la Mata). **Galicia:** Blanco M (Vigo), Castro S (El Ferrol), Martínez MA (Vilagarcía de Arousa), Silveira M (Burela). **La Rioja:** Cucalón F (Logroño), Garijo C (Calahorra). **Madrid:** Ayala A (Madrid), Colombo A (Madrid), Conde JF (Madrid), García M (Boadilla del Monte), Leal A (Madrid), Martín J (Madrid), Martínez MN (Leganés), Robles P (El Escorial). **Región de Murcia:** Contessotto C (Santiago de la Ribera), Hernández F (Murcia), López JA (Lorca), Martín JM (Murcia), Peñas A (Yecla), Rubio MJ (Murcia). **Comunidad Foral de Navarra:** Egüés X (Pamplona). **País Vasco:** Lertxundi MM (Zumárraga), Paísán L (San Sebastián), Pérez JL (Basurto). **Comunidad de Valencia:** Beseler B (Denia), Climent S (Xativa, y Ontinyent), García C (Valencia), González de Dios J (Alicante), Güemes I (Valencia), Jovaní C (Vila-Real), Martínez A (Requena), Sanchis A (Valencia). **Principado de Andorra:** Aísa E (Andorra).

Summary

Title: Diagnostic problem of malformed infants born from diabetic mothers.

Taking into consideration that teratogenic agents do not alter the 100% of exposed pregnancies, we posit that each malformed infant born from a diabetic mother should not be automatically considered as having a diabetic embryofetopathy without a deep evaluation of other potential causal agents. The diagnosis of malformed infants whose mothers were diabetic is not always easy. For instance, if the child only has a cardiac defect, this may be due to maternal diabetes, but also to a big amount of other agents either genetics or environmental.

In order to facilitate the diagnosis of infants born of diabetic mothers, we calculated and analyzed the concepts of *frequency and specificity*. To do this, we used the 33,076 malformed infants of the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) database. Once we excluded 4,069 cases who had well known syndromes, 759 cases because their mothers had gestational diabetes, and 1,006 with not specification of the diabetic status of their mothers, we get 27,242 malformed infants for the present study.

This group was divided in three study groups: the first one was made up with the 38 infants diagnosed as having a diabetic embryofetopathy. The second group included 64 malformed infants whose mothers were diabetics but they were not considered as having a diabetic embryofetopathy. Finally, the third group included the rest of 27,140 malformed infants whose mother had not diabetes mellitus or gestational diabetes. For the study we selected the defects and group of defects included in Table 1.

We calculated the relative frequency (FR), by dividing the percentage of each of the studied congenital malformations in the two groups of infants whose mothers were diabetic, by the percentage of the same malformation in the group of infants born of non diabetic mothers. Obviously, all the studied defects, but hypospadias, nevus/angiomas, and digestive atresias (which were included as controls, since they are not considered part of the diabetic embryofetopathy), have to be significantly more frequent in the first group, because the infants were diagnosed based in the presence of these defects in their patterns. But this group permit to understand the concepts of *frequency and specificity*. In fact, Table 1 shows that while the most frequent defect in this consecutive series of infant born with diabetic embryofetopathy, correspond to vertebral anomalies (44.74%), followed by cardiovascular defects (39.47%), the most specific is sacral agenesis/hypoplasia, because its frequency in this group is 131.56 times higher than in the group of infants of non diabetic mothers. In this table, it is also shown that in the group of malformed infants whose mothers were diabetics, some of them may have diabetic embryofetopathy, but were not diagnosed because the lack of some type of information (such as karyotypes, family history, prenatal exposure to others potential related factors, among others).

We discussed the importance of performing the diagnosis of malformed infants born to diabetic mothers taking into consideration that among this group of mothers, we can also observe malformed infants with different type of syndromes that in many cases are clinically

indistinguishable from the diabetic embryofetopathy (i.e. Jarcho-Levin or Casamassima syndromes, chromosomal abnormalities...), or with isolated malformations (i.e. cardiovascular), that may, or may not, be related with the maternal diabetes. All these consideration are important, not only because the recurrence risk could be much higher than that of the maternal diabetes, but also because the secular increasing trend in diabetic mothers due to the life style.

Key word: Diabetic embryofetopathy, frequency, specificity, malformations, relative frequency.

Introducción

Cuando nace un niño con malformaciones congénitas que estuvo prenatalmente expuesto a un agente teratógeno, lo más inmediato es considerar que esas malformaciones son consecuencia del efecto de ese teratógeno. Sobre todo para aquellos agentes cuyo efecto produce un gran espectro de malformaciones, como ocurre con la diabetes mellitus. Sin embargo, ninguno de los teratógenos conocidos produce malformaciones en el 100% de los embriones/fetos expuestos, sino sólo en un porcentaje que es significativamente mayor que el que se observa en los niños no expuestos. Esto implica, por ejemplo, que las mujeres diabéticas tienen una frecuencia (o un riesgo) de tener un niño con malformaciones que es tres veces superior al riesgo que tienen las mujeres no diabéticas [Kucera, 1971; Mills, 1982; Martínez-Frías, 1994]. Por tanto, las madres con diabetes mellitus también van a tener hijos malformados en los que los defectos no están relacionados con la diabetes, sino que son debidos al efecto de otros factores tanto genéticos como ambientales o de causa desconocida. Esto supone que cuando nace un niño malformado de una madre diabética, se debe efectuar una evaluación diagnóstica muy detallada antes de considerar que el niño malformado presenta una embriofetopatía diabética. La razón para este cuidadoso diagnóstico es que el riesgo de repetición puede ser radicalmente diferente. Por ejemplo, si el niño malformado presentara defectos debidos a un gen recesivo y, por tanto, no relacionados con la diabetes materna, su riesgo de repetición sería de un 25%, independientemente de que la mujer siguiera todo el protocolo establecido para mantener los niveles de glucosa dentro de los límites adecuados. Riesgo que, además, es mucho mayor que el que conlleva su enfermedad.

En un estudio previo sobre los datos del ECEMC [Martínez-Frías, 1994], mostrábamos que en los hijos de madres con diabetes mellitus, los defectos congénitos más frecuentes eran los cardiovasculares, pero los más específicamente relacionados con la diabetes eran los de regresión caudal. El conocimiento de la especificidad es de gran importancia para evaluar si los defectos presentes en un niño malformado hijo de una madre diabética, pueden ser atribuidos a la diabetes materna. Por ejemplo, cuando una madre diabética

tiene un niño con un defecto congénito, como puede ser una alteración cardiovascular, ésta puede ser debida a la diabetes materna, pero también podría estar producida por cualquier otro factor. Dilucidar este aspecto es importante, aunque no siempre es fácil, para calcular el riesgo de repetición en otros hijos de esta mujer.

En este trabajo vamos a mostrar las diferencias entre **especificidad y frecuencia** así como su utilidad para establecer el diagnóstico causal en cada niño malformado cuya madre fuera diabética.

Material y Métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un Programa de investigación sobre las causas de los defectos congénitos y su vigilancia epidemiológica, que se inició en abril de 1976. Desde sus inicios, está metodológicamente estructurado como una red temática de investigación con una estructura de tipo caso-control y de base hospitalaria. Es multicéntrico y multidisciplinario, ya que en él colaboran biólogos, genetistas, bioestadísticos, pediatras, neonatólogos y ginecólogos de hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas. Por cada niño malformado y su control, se recogen los mismos datos (alrededor de 311), en unos protocolos comunes para todos. Desde abril de 1976 y hasta diciembre de 1979, los datos se recogieron sólo sobre recién nacidos vivos. Desde 1980 se incluyeron también los recién nacidos muertos.

La metodología de funcionamiento del ECEMC se especifica en un Manual Operacional [Martínez-Frías, 2003]. Desde abril de 1976 hasta marzo de 2003, se han controlado 2.023.155 recién nacidos vivos, de los que 33.076 fueron niños con defectos congénitos mayores o menores.

Defectos seleccionados: Se han seleccionado 14 defectos o grupos de defectos para los que se ha probado que están relacionados con la diabetes materna. Hemos excluido los defectos del tubo neural (DTN), porque son los más afectados por la interrupción de la gestación tras el diagnóstico prenatal. Se han añadido otros tres defectos (hipospadias, nevus/angiomas, y atresias digestivas) de los que no conocemos estudios epidemiológicos que los hayan relacionado con la diabetes materna. Uno de estos tres de-

fectos es de baja frecuencia en nuestra población (las atresias digestivas), y los otros dos son de los más frecuentes. Los tres se han incluido como control del análisis.

Grupos de estudio: Del total de 33.076 niños malformados, hemos excluido 4.069 niños que tenían algún síndrome reconocido, quedando 29.007. De estos 29.007 niños malformados se excluyeron 759 casos porque sus madres tuvieron diabetes gestacional y 1.006 en los que el dato sobre la diabetes materna no estaba especificado. Por tanto, el total de casos utilizados en este trabajo son 27.242 niños malformados. Con éstos hemos establecido los siguientes grupos de trabajo: El primero incluye 38 niños en los que habíamos diagnosticado una embriofetopatía diabética. Este grupo, que lógicamente va a tener la mayoría de los defectos que hemos seleccionado para el estudio, servirá de control y para ilustrar mejor los conceptos de frecuencia y especificidad. El segundo grupo incluye al resto de 64 niños malformados que, aunque las madres eran diabéticas, por diferentes razones, no se pudieron diagnosticar como embriofetopatías, sino sólo como niños malformados. Este grupo va a servir para ilustrar las dificultades diagnósticas de los niños malformados hijos de madres diabéticas. Por último, el grupo constituido por 27.140 niños malformados cuyas madres no eran diabéticas, será el

grupo que utilizaremos para la comparación de las cifras de frecuencia de los defectos de los niños de los dos grupos de madres diabéticas.

Cálculo de la frecuencia relativa (FR): Consiste en calcular las veces que es mayor la frecuencia de cada defecto observada en los niños cuyas madres eran diabéticas, en relación con la frecuencia observada para cada defecto en el grupo de los niños cuyas madres no son diabéticas. Para ello, basta dividir la frecuencia observada para cada defecto en los dos primeros grupos por la frecuencia observada en los niños de madres no diabéticas.

Análisis estadísticos utilizados: Para este trabajo, se ha utilizado el test de la Chi-cuadrado con un grado de libertad, para la comparación en tablas dos por dos. Cuando alguno de los números esperados era menor de 5 se aplicó el test de Fisher.

Resultados

En primer lugar, hay que considerar que las tablas que vamos a describir, analizan defectos congénitos y no niños con defectos congénitos. Es decir, que un niño con varios defectos va a ser contabilizado al estudiar cada uno de los defectos congénitos que presente. Por ello, si sumáramos

TABLA 1

FRECUENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS COMO EMBRIOFETOPATÍA DIABÉTICA, HIJOS MALFORMADOS DE MADRES DIABÉTICAS SIN DIAGNÓSTICO Y RESTO DE NIÑOS MALFORMADOS DE MADRES NO DIABÉTICAS

GRUPOS DE DEFECTOS	EMBRIOFETOPATÍA POR DIABETES MELLITUS (N=38)			RESTO DE MALFORMADOS DE MADRES CON DIABETES MELLITUS (N= 64)			RESTO DE MALFORMADOS DE MADRES SIN DIABETES (N=27.140)	
	Nº	%	FR	Nº	%	FR	Nº	%
Sistema Nervioso Central (Exc. DTN)	5	13,16	3,31*	8	12,50	3,14*	1.081	3,98
Defectos Cardiovasculares	15	39,47	5,91**	15	23,44	3,51**	1.813	6,68
Anotia/Microtia y Orejas Displásicas	7	18,42	5,56**	0	0,00	-	899	3,31
Red. de Extremidades (Superiores)	5	13,16	5,35**	2	3,13	1,27	669	2,46
Red. de Extremidades (Inferiores)	9	23,68	20,24**	1	1,56	1,33	318	1,17
Red. de Extremidades (Sup.+Inf.)	12	31,58	9,4**	2	3,13	0,93	911	3,36
Alteraciones Vertebrales	17	44,74	41,05**	1	1,56	1,43	297	1,09
Agnesia/Hipoplasia de Sacro	9	23,68	131,56**	0	0,00	-	48	0,18
Anomalías de Costillas	12	31,58	29,24**	3	4,69	4,34*	292	1,08
Polidactilia Preaxial (1º dedo)	5	13,16	11,25**	1	1,56	1,33	318	1,17
Anomalías Renales	7	18,42	4,20*	10	15,63	3,56**	1.192	4,39
Anomalías urinarias (resto)	3	7,89	3,96*	0	0,00	-	539	1,99
Hipospadias	0	0,00	- (a)	6	9,38	0,84	3.048	11,23
Otros defectos de genitales masculinos	5	13,16	4,87**	3	4,69	1,74	734	2,70
Nevus, Angiomas	0	0,00	- (a)	7	10,94	0,94	3.157	11,63
Situs inversus abdominal / Dextrocardia	1	2,63	8,77*	1	1,56	5,02 (b)	81	0,30
Atresias de Intestinales y Esófago	2	5,26	3,11	2	3,13	1,85	460	1,69

* DIFERENCIAS EN RELACIÓN AL GRUPO DE NIÑOS CUYAS MADRES NO ERAN DIABÉTICAS P<0,01.

** P<0,0000

(a) FRECUENCIA MENOR EN EL GRUPO DE EMBRIOFETOPATÍAS: P<0,03

(b) P<0,065

los datos de las tablas el resultado podría ser muy superior al número de casos de cada grupo.

En la Tabla 1 se muestra la frecuencia de los defectos congénitos seleccionados en los tres grupos de niños malformados estudiados. Si observamos los porcentajes de cada defecto, en los niños con embriofetopatía diabética, la mayor frecuencia corresponde a las alteraciones vertebrales (44,74%) seguido por los defectos cardiovasculares (39,47%), las alteraciones de las costillas (31,58%) y los defectos por reducción de las extremidades superiores o inferiores (31,58%). Sin embargo, en el grupo de niños cuyas madres no eran diabéticas, los defectos más frecuentes son el hipospadias (11,63%), los nevus y angiomas (11,23%), seguidos de los cardiovasculares (6,68%) y de las anomalías renales (4,39%). En el grupo de niños malformados hijos de madres diabéticas que no se diagnosticaron como embriofetopatías, las frecuencias son menores, siendo el más frecuente el situs inversus (5,02%), seguido de las anomalías de costillas (4,34%).

Sin embargo, al calcular la FR para cada defectos observamos que el defecto más relacionado con la diabetes materna en los niños con la embriofetopatía diabética no es el más frecuente, sino uno poco frecuente, la agenesia o hipoplasia de sacro; pero su frecuencia en estos niños es 131,56 veces superior a la frecuencia observada en niños cuyas madres no son diabéticas. Esto indica que este defecto, aunque no es el más frecuente, es **el más específico** de la diabetes mellitus. Le siguen en especificidad las alteraciones vertebrales de cualquier parte de la columna (FR=41,05), las anomalías de costillas (FR=29,24), y los defectos por reducción de extremidades (FR=29,24). Un aspecto importante que se debe considerar en el análisis de este grupo de niños con embriofetopatía, es que no estamos calculando la frecuencia de los defectos seleccionados en los hijos de madres diabéticas, ni su relación con la diabetes, ya que estos niños se diagnosticaron precisamente porque tenían esos defectos. Con este análisis simplemente tratamos de mostrar las diferencias entre la frecuencia y la especificidad de esos defectos característicos de los hijos de madres diabéticas. Pero, además, para confirmar el comportamiento de las frecuencias de otros defectos (los tres defectos incluidos que no se han relacionado previamente con la diabetes materna), que, a su vez, muestran distinta prevalencia al nacimiento. Como se observa en la tabla, se constata que tanto el hipospadias como los nevus y angiomas, tienen una frecuencia que es significativamente menor ($p < 0,03$) en los niños con embriofetopatía diabética. Estos datos se deben, sin duda, a que los niños que sólo tienen hipospadias o sólo alguno de los tipos de manchas, al no estar previamente relacionados con la diabetes, se consideran como niños malformados sin más y, en

este trabajo, sólo aparecen en el grupo de niños malformados hijos de madres diabéticas y con una frecuencia que no difiere de la observada en los hijos de madres no diabéticas.

Al analizar el grupo constituido por los niños malformados sin diagnóstico de embriofetopatía cuyas madres eran diabéticas, se aprecia que los defectos del SNC, los cardiovasculares, las anomalías de costillas, y las anomalías renales, son significativamente más frecuentes que en los niños malformados cuyas madres no eran diabéticas. El situs inverso/dextrocardia en estos niños, muestra una frecuencia que es 5 veces superior a la observada en el grupo de niños cuyas madres no eran diabéticas, aunque, posiblemente por el tamaño de la muestra se queda próximo al límite de significación estadística establecido ($p < 0,065$). Estos resultados sugieren que, entre estos niños, algunos tienen defectos debidos a la diabetes materna y otros no. Y estos casos son los que se deben analizar en detalle tanto desde el punto de vista clínico como familiar para poder diferenciar los que se pueden atribuir a la diabetes y aquellos en los que no es tan fácil establecer esa relación.

Con objeto de completar el espectro clínico de los niños malformados cuyas madres eran diabéticas, en la Tabla 2 se indican los defectos congénitos identificados en los niños de los dos grupos de madres diabéticas, que no se consideraron entre los defectos estudiados en la Tabla 1, que no son consecuencia de alguno de los defectos de la Tabla 1, o bien que pudiendo ser parte del efecto de la diabetes, nunca se los ha relacionado por ser los menos frecuentes del patrón completo de defectos producidos por la diabetes mellitus. Si bien, hemos de insistir, que no todo el conjunto de defectos congénitos observados en los hijos de madres diabéticas, están necesariamente relacionados con esta enfermedad materna, como lo corrobora el análisis de las FRs que mostramos en Tabla 1.

En los niños con el diagnóstico de embriofetopatía, los defectos incluidos en la Tabla 2 pueden haberse producido por azar, o bien como consecuencia de la existencia de alguno de los defectos causados por la diabetes. Sin embargo, los observados en los niños malformados sin diagnóstico de embriofetopatía (Tabla 2), no son defectos que se haya demostrado que estén relacionados con la diabetes materna.

Por último, para tratar de documentar la hipótesis, en la Tabla 3 se presentan las frecuencias de consanguinidad entre los padres, y la existencia de parientes de primer grado con defectos congénitos, en los tres grupos de niños malformados. La frecuencia de consanguinidad es similar en todos los grupos no siendo las diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la existencia de parientes afectados, los valores muestrales indican que la mayor proporción

(18,64%) se observa en el grupo de niños malformados cuyas madres eran diabéticas. Aunque los valores de significación son mayores del 5%, debemos destacar que ese valor está muy cerca del convencional 5% ($p=0,089$), por lo que dado el pequeño tamaño de la muestra, no debemos descartarlo totalmente.

Discusión

La **especificidad** del efecto de la diabetes y la **frecuencia** de los defectos observados en los hijos de madres con diabetes, son dos conceptos muy importantes para establecer el diagnóstico. Considerar que un defecto es muy específico de la diabetes, como es el caso de la agenesia de sacro, significa que si nace un niño con agenesia de sacro, hay que descartar que la madre sea diabética, si nace un niño con agenesia de sacro y la madre es diabética, lo más probable es que ese defecto sea consecuencia del efecto teratogénico de la diabetes. Pero esa especificidad no significa que ese defecto sea el que más frecuentemente veremos en los hijos de madres diabéticas. Sin embargo, a pesar de que ya lo expusimos en un trabajo anterior [Martínez-Frías, 1994], estos dos conceptos de especificidad y frecuencia, siguen sin ser bien entendidos. En un reciente trabajo, Chugh y cols. [2003] observan que la alteración de la glucosa afecta fundamentalmente a la parte caudal del cuerpo, y comentan que aunque en la literatura antigua la incidencia de re-

gresión caudal se consideraba la mayor en estas madres, en estudios posteriores [Martínez-Frías, 1994] se indica que la mayor corresponde a las anomalías cardíacas. Por otra parte, ante el concepto de especificidad, la mayoría de ecografistas suelen responder que mientras que diagnostican muchas alteraciones cardiovasculares, renales y del SNC, sin embargo nunca, o muy pocas veces, han diagnosticado una agenesia de sacro. Como se puede apreciar, no se llega a entender que eso ocurre porque los defectos cardiovasculares, del SNC y renales, son muy frecuentes tanto en los hijos de madres diabéticas como en los hijos de madres no diabéticas, mientras que la regresión caudal es mucho menos frecuente, sobre todo en los hijos de las madres no diabéticas.

Mientras que la *especificidad* es de una gran ayuda para el diagnóstico de un niño malformado hijo de una madre diabética, la *frecuencia*, sobre todo la alta frecuencia de ciertos defectos en cualquier tipo de madre (diabética o no), complica el diagnóstico. Por ejemplo, si nace un niño con una cardiopatía congénita grave, o con un defecto renal, y su madre es diabética, aunque sabemos que estas mujeres diabéticas tienen una posibilidad de tener un hijo con estos defectos que es entre 3 y 4 veces mayor que la de las mujeres no diabéticas, eso no ayuda a decidir el diagnóstico, porque la probabilidad de que esos defectos no se relacionen con la diabetes es también alta. Sin embargo, si el niño hubiera tenido una agenesia de sacro, la posibilidad de que no fuera debida a la diabetes es tan pequeña que podemos rechazarla y diagnosticarlo de embriofetopatía diabética. Esta es la razón de que en el grupo de niños malformados cuyas madres eran diabéticas de este trabajo, encontremos que defectos del SNC, cardiovasculares, de costillas y renales sean significativamente más frecuentes en estos niños con madres diabéticas que en los niños cuyas madres no son diabéticas y, sin embargo, no habían sido diagnosticados como embriofetopatía diabética. La razón es muy probable que fuera por falta de información suficiente, ya que hacer ese diagnóstico significa que estamos considerando que esos defectos fueron producidos en ese niño por la diabetes materna. Por el contrario, como se puede apreciar, no hay ningún niño en este grupo que tuviera agenesia de sacro, ya que debido a su alta especificidad, cualquier niño que nazca afectado y su madre sea diabética, a menos que tenga una historia familiar de afectados con esta malformación, se le va a diagnosticar como embriofetopatía diabética.

Por todo esto, cuando nos planteamos el diagnóstico de un niño malformado cuya madre es diabética insulino-dependiente, antes de concluir que el cuadro clínico del niño está producido por la diabetes, se debe descartar primero que los defectos que presenta no sean debidos a cualquier

TABLA 2

OTROS DEFECTOS CONGÉNITOS OBSERVADOS EN LOS HIJOS DE MADRES DIABÉTICAS

DEFECTOS CONGÉNITOS	EMBRIOFETOPATÍA POR DIABETES MELLITUS (N=38)	RESTO DE MALFORMADOS DE MADRES CON DIABETES MELLITUS (N=64)
Macrocefalia	0	3
Atresia coanas/orificios nasales	1	1
Apéndice preauricular	0	3
Glaucoma/ opacidad corneal	1	0
Moebius	1	0
Nevus sebáceo	1	0
Ag/hipoplasia músculo abdominal	1	0
Atres/ausencia vías biliares extrahepáticas	1	0
Hipospadias	0	6
Útero bicorne	1	0
Megacolon congénito	0	1
Aplasia cutis en extremidades	0	1

TABLA 3

ANÁLISIS DE LA CONSANGUINIDAD Y DE LA EXISTENCIA DE PARIENTES DE PRIMER GRADO CON DEFECTOS CONGÉNITOS

GRUPOS DE NIÑOS	CONSANGUINIDAD			PARIENTES 1ER GRADO AFECTADOS		
	NO	SÍ	% (*)	NO	SÍ	% (*)
Niños con embriofetopatía diabética	37	0 (0,00-9,49)	--	35	2 (0,66-18,19)	5,41
Niños malformados con madres diabéticas	61	2 (0,39-11,00)	3,17	48	11 (9,69-30,91)	18,64
Niños malformados con madres no diabéticas	25.667	797 (2,81-3,22)	3,01	23.213	3.033 (11,17-11,95)	11,57

*(Límites- confianza del porcentaje) al 95%

otro agente causal. No se debe dejar de considerar que las madres diabéticas también pueden tener hijos con malformaciones debidas a otras causas conocidas, como ciertas alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales más o menos crípticas, hijos con síndromes genéticos dominantes o recesivos y con defectos congénitos de causa desconocida. Aspecto que es muy importante considerar antes de "poner la etiqueta" de embriofetopatía, porque eso va a condicionar el riesgo de repetición y la información que se debe dar a la familia. Todas estas consideraciones diagnósticas van a influir, sin duda, en la frecuencia de niños diagnosticados como embriofetopatía diabética en diferentes estudios.

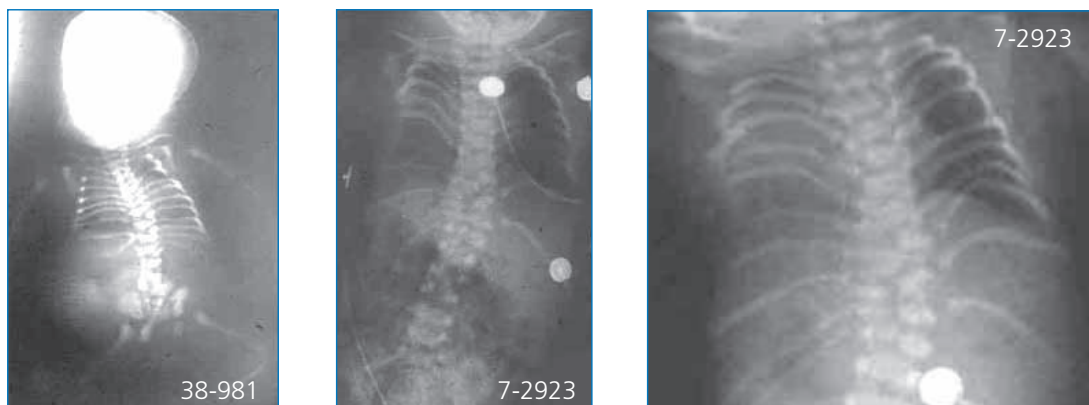
Así, en nuestros datos, obtenemos hallazgos interesantes que ilustran lo que hemos comentado. En primer lugar, en el grupo de niños malformados hijos de madres diabéticas, hay niños que aún teniendo defectos muy frecuentes (pero no demasiado específicos) de la embriofetopatía diabética (como defectos del SNC, cardiovasculares y renales), no se han diagnosticado como tales; incluso también hay otros niños cuyos defectos son bastante más específicos de la diabetes como las anomalías de costillas, que tampoco se han incluido como debidos a la diabetes. Además, el hecho de que las diferencias con el grupo de madres no diabéticas sean significativas, nos indica que alguno de esos casos deberían tener el diagnóstico de embriofetopatía. Sin embargo, cuando falta información, sea clínica, de laboratorio o familiar, es difícil decidir el diagnóstico concreto del niño, incluso siendo hijo de una mujer diabética. Para ello, se necesita disponer del estudio cromosómico de alta resolución y de citogenética molecular, de ciertos estudios complementarios como metabólicos, bioquímicos, así como de anatomía patológica en caso de muerte del recién nacido, que permitan discernir si se trataba de un síndrome genético. El diagnóstico también depende de la existencia de parientes de primer grado con defectos congénitos simila-

res, y de la existencia de consanguinidad entre los padres. De hecho, como hemos observado en la Tabla 3, en el grupo de niños malformados hijos de madres diabéticas, la frecuencia muestral de parientes de primer grado afectados es mayor que en el grupo de casos cuyas madres no eran diabéticas (18,64% vs. 11,57).

El situs inversus abdominal/dextrocardia y las anomalías de costillas, que en el grupo de niños malformados con madre diabética tienen frecuencias que son 5 y 4,34 veces superiores respectivamente, a las observadas en los hijos de madres no diabéticas, merecen un comentario aparte. En el año 2001 publicamos un trabajo epidemiológico [Martínez-Frías, 2001], en el que se mostraba que las alteraciones de la lateralidad eran significativamente más frecuentes entre los hijos de madres diabéticas. El hecho de que en el grupo de niños malformados con madres diabéticas exista un caso que no se ha diagnosticado como embriofetopatía se debe a que nació en el año 1995 y no se pudo diagnosticar después en la revisión que se hizo de los casos antiguos por no disponer de información adicional. En relación con las alteraciones de las costillas, aunque sean muy frecuentes en los hijos de madres diabéticas, si éstas no se acompañan de otros defectos que permitan la identificación de la embriofetopatía, el diagnóstico es muy difícil. Esta dificultad se basa en que estos defectos axiales, constituyen un defecto de zona de desarrollo [Martínez-Frías y cols. 1998; Martínez-Frías, 2004], y se presentan en distintos síndromes y con el mismo aspecto. En la Figura 1, se pueden observar tres radiografías de dos niños diagnosticados con la embriofetopatía diabética que, muestran un fenotipo claro de Jarcho-Levin; fenotipo que se observa en muchos tipos de síndromes y cuadros malformativos [Martínez-Frías, 2004]. Incluso si los casos de la Figura 1 tuvieran anomalías renales y/o atresia de ano, podrían ser diagnosticados de síndrome de Casamassima, ya que incluye esos defectos que, por otra parte, se observan con frecuencia en los hi-

FIGURA 1

RADIOGRAFÍAS DE DOS NIÑOS CON EMBRIOFETOPATÍA DIABÉTICA, QUE MUESTRAN DIFERENTES GRADOS DE EXPRESIÓN DEL DEFECTO DE ZONA DE DESARROLLO ESPONDILO-COSTAL



jos de madres diabéticas. La diferencia es que los síndromes comentados tienen una herencia autosómica recesiva y, por tanto, un riesgo de repetición en cada embarazo de un 25%, que no sólo es superior al riesgo de la diabetes, sino que no se va a modificar con un buen control de las cifras de glucosa de la madre.

En la Figura 2, se puede observar un caso con alteraciones costo-vertebrales y defectos por reducción de extremidades (especialmente inferiores), junto con alteraciones renales y urinarias, que también podrían corresponder a diferentes síndromes clínicos. No obstante, al darse junto a la presencia de alteraciones del pabellón auricular y de polidactilia preaxial en los pies, con ausencia de consanguinidad y de una historia familiar de defectos congénitos, y con un cariotipo normal, permitió el diagnóstico de embriofetopatía diabética.

Como conclusión, queremos destacar la necesidad de efectuar un detallado examen clínico en todo niño malformado hijo de una madre diabética, igual que si la madre no tuviera esa enfermedad. Se debe descartar que exista una alteración cromosómica mediante el análisis con cromosomas de alta resolución (850 bandas) y técnicas de FISH si fueran necesario, realizar los análisis bioquímicos y metabólicos pertinentes, hacer una detallada historia familiar para descartar que el cuadro clínico sea hereditario, bien dominante o recesivo, y elaborar una exhaustiva historia del embarazo, incluyendo las exposiciones maternas y paternas a productos químicos (sobre todo disolventes orgáni-

cos), antes de concluir que los defectos del niño son producidos por la diabetes materna. Tener en cuenta estos aspectos es, en la actualidad, mucho más importante que hace años debido al gran incremento de personas con diabetes que se viene observando, como consecuencia de los estilos de vida.

FIGURA 2

NIÑO CON EMBRIOFETOPATÍA DIABÉTICA



Referencias

- Chugh SS, Wallner EI, Kanwar YS. (2003): Renal development in high-glucose ambience and diabetic embryopathy. *Seminars in Nephrology* 23:583-592.
- Kucera J. (1971): Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic mothers. *J Reprod Med* 7:61-70.
- Martínez-Frías ML. (1994): Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: Identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1994; 51:108-113.
- Martínez-Frías ML. (2001): Heterotaxia as an outcome of maternal diabetes: An epidemiological study. *Am J Med Genet* 99:142-146.
- Martínez-Frías ML. (2003): *Manual Operacional del ECEMC*. Ed. M.L. Martínez-Frías y E. Bermejo.
- Martínez-Frías ML. (2004): Editorial Comment: Segmentation anomalies of the vertebras and ribs: One expression of the primary developmental field. *128A:127-131*.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
- Mills JL. (1982): Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 25:385-394.