



Síndrome pseudotalidomídico en el recién nacido de madre diabética

Luis Paulino Islas Domínguez,* José Ramón Jiménez Jiménez**

RESUMEN

Se notifica el caso de un recién nacido masculino prematuro de 35 semanas de gestación que presenta alteraciones óseas importantes en las cuatro extremidades, labio y paladar hendido bilateral, antecedente de madre portadora de diabetes mellitus tipo I.

Palabras clave: Síndrome pseudotalidomídico, síndrome de Roberts, focomelia, recién nacido, madre diabética.

ABSTRACT

Is notified newborn of female premature of 35 weeks of gestation that present display important bones alterations in the four extremities, lip and paladar cleft bilateral, antecedent of wearer mother of diabetes mellitus type I.

Key words: *Roberts syndrome, phocomelia syndrome, newborn, diabetic mother.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome pseudotalidomídico, también conocido como síndrome de focomelia o síndrome de Roberts,^{1,2} es una alteración de origen genético con patrón autosómico recesivo, que cursa con malformaciones congénitas múltiples, incluyendo anomalías craneofaciales y defectos en extremidades frecuentemente graves.^{3,4} La talidomida en un inicio se utilizó como sustituto de los barbitúricos por su efecto sedante y en 1961 se prohibió el uso tras descubrir que la ingestión ocasionaba malformaciones congénitas en las extremidades del feto en desarrollo. Se le denominó síndrome talidomídico, debido al hecho de que las malformaciones encontradas en el feto coincidían con la ingesta de talidomida por parte de la madre durante el primer trimestre de la gestación, específicamente en las primeras siete semanas del embarazo.⁵ Se presenta este caso por ser poco frecuente que se asocie focomelia a otras malformaciones mayores,

que simulan las alteraciones que se manifestaban por el uso de talidomida en la mujer gestante. En el caso que se describe, cabe señalar que la madre de este producto negó el empleo de dicho fármaco.

CASO CLÍNICO

Se trata de recién nacido masculino, producto de la gesta III, madre de 31 años de edad con un aborto previo y otro hijo que falleció en la etapa de lactante a los cinco meses de vida. Portadora de diabetes mellitus insulino dependiente de cinco años de evolución controlada con glibenclamida y metformina, los cuales se suspendieron un mes antes de iniciar el embarazo, y se inicia manejo con insulina NPH controlándose hasta dos meses después de iniciado el tratamiento. Toxicomanías negadas y no hay antecedentes de consanguinidad. Se decide interrumpir el embarazo a las 35 semanas de gestación porque la madre presenta hipertensión arterial. Bajo bloqueo peridural, se obtiene producto único vivo masculino, por vía abdominal con peso de 2,200 gramos, perímetro cefálico 31 cm, perímetro torácico 35 cm, perímetro abdominal 35 cm, Apgar 8/9, Silverman Ander-

* Neonatología, Hospital General de México (HGM).

** Pediatría, HGM.



Figura 1. Malformaciones óseas mayores (focomelia).

sen 3, Capurro "B" 35 semanas de gestación. A la exploración física presenta: Microbraquicefalia, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, hipertelorismo, labio leporino y paladar hendido bilateral, soplo sistólico plurifocal grado II, en cordón umbilical presenta una arteria y una vena, miembro superior derecho con ausencia de antebrazo presentando tres dedos en mano, agenesia del miembro torácico izquierdo y del miembro pélvico derecho, y esbozo del miembro inferior izquierdo con la presencia de un dedo (Figura 1 y 2). Ultrasonido renal informa ectasia ureteral. Radiológicamente presenta malformaciones óseas compatibles con la exploración física, a pesar de la agenesia del radio bilateral no presenta trombocitopenia (Figura 3). Se le diseña y coloca placa dental para mejorar el patrón de succión y evitar la broncoaspiración, así como mejorar la técnica de amamantamiento. Ecocardiograma reporta comunicación interventricular.



Figura 2. Microcefalia, implantación baja de pabellones auriculares, hipertelorismo, labio leporino bilateral y paladar hendido.



Figura 3. Aspecto radiológico que muestra la agenesia e hipoplasia de los huesos largos. Nótese la cardiomegalia.

Cariotipo 46XY. Tomografía axial computarizada de cráneo normal. El recién nacido tuvo una evolución clínica y por laboratorio adecuada. En cuanto a la madre, se le dio entrenamiento especial para el manejo de su hijo, haciendo énfasis en la técnica de amamantamiento, la cual se logró en forma adecuada. El recién nacido fue egresado a su domicilio alimentándose al seno materno, para continuar su control por consulta externa en Seguimiento Neonatal, Cardiología Pediátrica, Cirugía Pediátrica, Neurocirugía Pediátrica, Odontopediatría y Psicología a los Padres.

DISCUSIÓN

En los hijos de madre diabética las malformaciones congénitas son causadas por un control metabólico inadecuado durante las primeras ocho semanas de la gestación; lesiona potencialmente la organogénesis del embrión, lo que se traduce en malformaciones de diversa índole y severidad. La herencia es autosómica recesiva, pero la expresividad es variable, por lo que existen diferencias clínicas.^{3,4,6-8} El síndrome es interpretado como una mutación mitótica que conduce a los defectos secundarios del desarrollo. La mayoría de los individuos afectados (80%) exhiben un fenómeno cromosómico conocido como separación prematura del centrómero (PSC).^{3,4,6-10} En este síndrome, la mayoría de los pacientes fallecen durante la infancia.^{11,12}

El diagnóstico prenatal de las malformaciones se puede determinar por medio de ultrasonido durante el primer trimestre de la gestación. Si se confirman anomalías estructurales, se recomienda la amniocentesis para determinar la presencia o ausencia de PCS.^{3,7} La madre de este producto tuvo un control prenatal irregular; no se le realizó ultrasonido prenatal, por lo que el diagnóstico de las malformaciones se realizó en el momento del nacimiento. También se recomienda que se determine glucosa sérica durante el periodo gestante en todas las embarazadas y sobre todo en las que tienen factores de riesgo para diabetes; y en casos dudosos realizar una curva de tolerancia a la glucosa y/o hemoglobina glucosilada. Lo ideal es que las mujeres que tienen diabetes tipo I o tipo II tengan un control adecuado y estricto del metabolismo de los carbohidratos antes y sobre todo durante las primeras ocho semanas de la gestación, para evitar el contacto de las células sanas en formación del feto con sustancias tóxicas maternas y disminuir el riesgo de anomalías congénitas.²²

Los tipos de anomalías que pueden ocurrir en el embrión son tres: 1) Malformaciones de secuencia,

2) deformidades de secuencia y 3) disrupciones de secuencia en las cuales el embrión está sujeto a ruptura o daño tisular^{13,14} como en el síndrome que se presenta. Las malformaciones congénitas se presentan en 2 a 3% de los recién nacidos cuyas madres son sanas y en la mayoría de éstas no aumenta la morbimortalidad perinatal; por el contrario, en los hijos de madres diabéticas las malformaciones se presentan en 1.8 a 18.4% de los recién nacidos y además aumenta de siete a diez veces el riesgo de morbimortalidad.¹⁵ La frecuencia de malformaciones congénitas en el caso de regresión caudal es 250 veces mayor en hijos de madres diabéticas que en las mujeres no diabéticas;¹⁶ además, existe una prevalencia 10 veces mayor para defectos del sistema nervioso central que en la población general y cinco veces mayor para enfermedades cardíacas.^{2,17}

Los factores maternos que aumentan el riesgo de malformaciones son: hiperglucemia, hipoglucemia, hipercetonemia con o sin acidosis metabólica, elevación de los niveles de hemoglobina glucosilada, aumento de sorbitol y disminución de mioinositol intracelular, deficiencia de ácido araquidónico, vasculopatía y microalbuminuria.¹⁵ El mecanismo exacto del efecto teratogénico de la diabetes se desconoce, pero puede estar involucrada la inhibición de la glucólisis fetal, la deficiencia funcional del ácido araquidónico, el mioinositol en el desarrollo del embrión o una alteración de la vesícula vitelina. La hiperglucemia aguda reduce los niveles plasmáticos de los factores de crecimiento insulinoides IGF 1 y en menor grado del IGF 2 y éstos son unos de los principales grupos de factores de crecimiento (factores de crecimiento peptídicos) que regulan el desarrollo cerebral, sintetizándose en el interior del cerebro embrionario y fetal. La concentración elevada de hemoglobina glucosilada materna mayor al 8% durante el primer trimestre de la gestación indica mayor riesgo de malformaciones fetales.^{15,18,19} En el caso que se presenta, desafortunadamente a la madre no se le realizó ningún estudio específico de los ya comentados.

Las malformaciones que se presentan con más frecuencia a nivel de cráneo: microbraquicefalia (este recién nacido lo tuvo) rara vez hidrocefalia o encefalocele frontal, cabello escaso. Facies: labio leporino, paladar hendido, fisura palatina (otro dato del paciente comentado); son frecuentes la exoftalmia, hipertelorismo, escleróticas azules, opacidad corneal, cataratas. Nariz aplanada con orificios pequeños, pabellón auricular de implantación baja (otro dato más del recién nacido) y con hipoplasia del lóbulo, cuello corto. Tórax: comunicación interventricular, persistencia

de conducto arterioso y, más raro, comunicación interauricular y falta de costillas. Genitales: aumento del tamaño del pene o del clítoris, criptorquidia. Extremidades: focomelia más evidente en las extremidades superiores llegando a faltar el antebrazo y brazo quedando la mano implantada directamente en el hombro, ausencia de algunos dedos de la mano. La reducción de los miembros suele ser simétrica, faltando por orden de frecuencia radio, cúbito y radio, peroné, dedos laterales; pero todos pueden faltar como es el caso de nuestro paciente. Son frecuentes sindactilia cutánea, mal posición del pulgar, desviación radial de la mano, surco de los cuatro dedos, sinostosis radiocubital deformidades de los pies y contracturas en codos y rodillas cuando existen. Otras alteraciones: deficiencia mental (50%) de grado variable. Puede añadirse trombocitopenia,^{3,4,6-8,10,14,20,21} la cual no se presentó en este recién nacido. Es frecuente la consanguinidad y el polihidramnios que se descartaron en este paciente. Es muy grave el pronóstico, ya que la mayoría de los recién nacidos con síndrome pseudotalidomídico mueren en el periodo de lactante y en un 20% son mortinatos.

En el caso que se presenta, tuvo múltiples malformaciones como consecuencia del desarrollo del embrión en un matro-ambiente inadecuado expuesto a una serie de sustancias que se producen como consecuencia de un metabolismo materno alterado y crónico. La mortalidad en este tipo de pacientes es alta durante el periodo de lactante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waldenmaier C. Roberts syndrome. *Hum Genet* 1978; 40: 345-349.
2. Ordóñez MP, Nazer J. Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudio ECLAMC. *Rev Med Chile* 2003; 131: 404-411.
3. Gardner RJ McKinlay. Chromosome abnormalities and genetic counseling. New York: Oxford University Press, 1996; 3: 304.
4. Ascurra M. Focomelia de Roberts, Reporte de un caso. Departamento de genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Asunción, Paraguay. www.ics.una.py/TEMA8.pdf
5. Vázquez H, Arenas R, Talidomida en Dermatología: Revisión de sus orígenes, su actual redescubrimiento y nuevas aplicaciones. *Rev Mex Dermatol* 1998; 42: 252-265.
6. Beighton P. *Inherited disorders of the skeleton genetics in medicine and surgery*. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone, 1978; 213.
7. Cruz M, Bosch J. *Atlas de síndromes pediátricos*. Barcelona: Espaxs, 1998; 15-30.
8. Freeman MVR. The Roberts syndrome. *Clin Genet* 1974; 5: 1-16.
9. Da Silva EOB. The Roberts syndrome. *Hum Genet* 1982; 61: 372-374.
10. Hermann J. The SC phocomelia and the Roberts syndrome: Nosologic aspects. *Europ J Pediatr* 1977; 125: 117-134.
11. Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 311-333.
12. Powell J: Update on hemangiomas and vascular malformations. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 457-463
13. Buck-Gramcko D: Congenital malformations. *J Hand Surg (Br)* 1990; 15: 150-152.
14. Dobyms JH, Doyle JR, Von Gillern TL, Cowen NJ. Congenital anomalies of the upper extremity. *Hand Clin* 1989; 5: 321-342.
15. Calzada L. Hijo de madre diabética. *Curr Pediatr* 1990; 21: 315-331.
16. Passarge E, Lenz W. Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers: Observations of further cases. *Pediatrics* 1966; 37: 672-675.
17. Nazer J, Ramírez R. Malformaciones congénitas en los hijos de madres diabéticas. *Rev Med Chile* 2000; 118: 1045-1052.
18. Carrera JM, The Decalogue of prenatal ultrasonographic diagnosis. *Pren Neonat Med* 1996; 1: 107-108.
19. Ghavani M, Levy HL, Erbe RW. Prevención del daño fetal mediante control diabético de la hiperfeninemia materna. *Clin Gynecol* 1986; 3: 739.
20. Robins DB, Ladda RL; Prenatal detection of Roberts-SC phocomelia syndrome: Report of 2 sibs with characteristics manifestations. *Am J Med Genet* 1989; 32: 390-394.
21. Satar M, Roberts SC. Phocomelia syndrome: A case with additional anomalies. *Clin Genet* 1994; 45: 107-108.
22. Gabbie SG. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 4: 857-868.

Correspondencia:

Dr. Luis Paulino Domínguez
Hospital General de México
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06720 México, D.F.
Tel: 59 99 61 33, ext. 1076 y 1079
E-mail: luigui_neonato@hotmail.com

