

# Possible relación causal entre diabetes materna pre-existente y asociación VACTERL: caso clínico y revisión de la literatura

Jorge A. Rojas Martínez<sup>1</sup>, Ignacio Zarante<sup>1</sup>, Dora L. Vallejo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Cundinamarca. Colombia.

<sup>2</sup>Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

## Resumen

Desde hace muchos años a algunos factores y características de la diabetes mellitus materna se les ha reconocido como potenciales teratógenos humanos. La evidencia acumulada sugiere que dicho efecto teratógeno de la diabetes explica la alta frecuencia de malformaciones blastogénicas en niños de madres diabéticas comparada con la de la población general. Aunque la asociación de variables como anomalías cardíacas, renales y esqueléticas es comúnmente observada en niños de madres diabéticas, la relación entre la asociación VACTERL y la diabetes materna es aceptada por muchos clínicos, sin embargo este vínculo no ha sido lo suficientemente estudiado en la literatura debido la escasez de estudios publicados. Una de las posibles teorías que propone la existencia de una relación causal entre la diabetes y la asociación VACTERL se fundamenta en la evidencia actual de varios casos reportados de niños afectados de madres con diabetes que claramente antecedió al embarazo. A continuación reportamos el caso de una recién nacida que presenta una constelación de malformaciones mayores que son fuertemente sugestivas de una asociación VACTERL. Su madre padece de

diabetes mellitus insulinodependiente la cual claramente antecedió al embarazo. También se realiza una revisión de la literatura acerca de dicha asociación y una aproximación a la hipótesis de la patogénesis de la embriopatía diabética en relación al fenotipo VACTERL.

**Palabras clave:** Blastogénesis, embriopatía diabética, VACTERL, diabetes mellitus materna, teratógeno.

**Possible causal relationship between previous maternal diabetes and VACTERL association: a clinical case and review of the literature**  
**Abstract**

*For many years some factors and features of maternal diabetes mellitus have been recognized as potential human teratogens. Accumulated evidence suggests that the teratogenic effect of diabetes explains the high frequency of blastogenic malformations in infants from diabetic mothers compared with the general population. Although a variable association of cardiac, renal, and skeletal anomalies is commonly observed in infants from diabetic mothers, the relationship between the VACTERL association (defects in the cost-vertebral segmentation, anal atresia / stenosis, cardiac structural anomalies, tracheoesophageal fistula or atresia esophageal, renal, and upper limbs abnormalities) and maternal diabetes is accepted by many clinicians, however this link has not been sufficiently emphasized in the literature because of the paucity of published reports. One of the possible theories that proposed the existence of a causal relationship between diabetes and VACTERL association is based on current evidence of several cases of infants*

---

## Correspondencia:

Jorge A. Rojas Martínez.  
Instituto de Genética Humana.  
Pontificia Universidad Javeriana.  
Carrera.7 No.40-62, Edificio 32.  
11001000 Bogotá. Cundinamarca. Colombia.  
Tel. 3208320 Ext 27  
E-mail: jorgerojas@javeriana.edu.co  
E-mail: jorgerojas.martinez@gmail.com

---

*from mothers with diabetes that clearly preceded the pregnancy. We report the case of a newborn presenting major malformations that are strongly suggestive of VACTERL association. His mother had insulin dependent diabetes mellitus which clearly antedated the pregnancy with evidence of impaired glycemic control. Also we reviewed the literature about the association and we provide an approach to the hypothesis on diabetic embryopathy pathogenesis as related to the VACTERL phenotype.*

**Key Words:** *Blastogenesis, diabetic embryopathy, VACTERL, maternal diabetes mellitus, teratogen.*

## INTRODUCCIÓN

El término VACTERL (OMIM #192350) se trata de una ampliación del acrónimo VATER (en inglés: Vertebral anomalies, Anal atresia, TracheoEsophageal fistula, Renal and/or radial anomalies) al que se añade “Cardiac anomalies, Limb defects”, para describir una serie de malformaciones asociadas sin causa conocida, de ocurrencia más frecuente de lo esperado por azar y de aparición esporádica que consiste en defectos en la segmentación costo-vertebral, atresia/estenosis anal, anomalías cardíacas estructurales, fistula traqueoesofágica o atresia esofágica, anomalidades renales y de los miembros superiores (especialmente del hueso radial) que es esencialmente un diagnóstico de exclusión. Esta asociación constituye un patrón reconocible que ocurre en cerca de 1.6 por cada 10.000 nacidos vivos<sup>(1)</sup>. La asociación VACTERL ha sido recientemente reconocida como un defecto primario poliotípico de los campos blastogénicos<sup>(2)</sup>. Es una anomalía esporádica y etiológicamente heterogénea que resulta de una noxa (tanto genética como ambiental) que actúa de forma temprana en la gestación. Su etiología es incierta en la mayoría de los casos y no tiene tratamiento uniforme. Se cree que las múltiples alteraciones de dicha asociación ocurren antes del día 35 del desarrollo embrionario y pueden acompañarse de otros defectos congénitos aislados o coexistir con síndromes polimalformativos. Entre las malformaciones aisladas que acompañan frecuentemente a la asociación VACTERL están la arteria umbilical única y los genitales ambiguos, descritos con mayor predominio en recién nacidos con cariotipo 46, XY. Con respecto a la existencia de cromosomopatía, la trisomía 18 se encuentra en una frecuencia mayor de lo esperado<sup>(3)</sup>.

Desde hace muchas décadas a algunos factores y características de la diabetes mellitus materna se les ha reconocido como potenciales teratógenos humanos. La evidencia actual sugiere que el potencial efecto teratógenico de la diabetes es mayor entre la tercera y sexta semanas de gestación, lo cual

explica una frecuencia tres a cuatro veces mayor de malformaciones blastogénicas en niños de madres diabéticas comparada con un embarazo sin diabetes<sup>(4)</sup>. A pesar de que se admite por la comunidad médica una relación causal entre la diabetes materna y la asociación VACTERL, dicho vínculo no ha sido lo suficientemente estudiado en la literatura<sup>(1)</sup>.

A continuación reportamos el caso de una recién nacida que presenta una constelación de malformaciones mayores que son fuertemente sugerentes de una asociación VACTERL. Su madre sufre de diabetes mellitus insulinodependiente la cual claramente antecedió al embarazo.

## Descripción del caso

Paciente de sexo femenino valorada a los dos días de edad, hospitalizada en unidad de cuidados intensivos neonatales, natural de Bogotá, Colombia, producto de primer embarazo de la pareja. Madre de 19 años, padre 26 años, naturales y procedentes de Bogotá. Niegan consanguinidad. Embarazo controlado, consumo de micronutrientes, niega exposición a teratógenos ambientales, parto pretérmino a las 35 semanas sin causa aparente, madre en control de alto riesgo por antecedente de Diabetes mellitus tipo I insulinodependiente diagnosticada a la edad de 4 años, en manejo con insulina NPH e insulina Lispro, regular control glicémico, con presencia de hiperglicemias nocturnas, la madre refiere no haber realizado estrictamente las glucometrías en los horarios recomendados desde el primer trimestre, embarazo con riesgo de isoimmunización RH, hipotiroidismo subclínico materno, con antecedente de ecografía de primer trimestre que muestra feto con queilopalatosquisis, malformación cardiaca y cerebral (sospecha de malformación de Dandy Walker) con resultados que muestran glicemias en ayunas por encima de 125mg/dl, en varias ocasiones durante el primer trimestre, una glucosa en ayunas de 111 y postpanordial de 313 mg/dl realizada a las 20 semanas, el resto en rangos normales; parcial de orina con glucosuria de 250 mg /dl negativo para infección, hemoclasificación O negativo, hemoglobina glicosilada 8.9 mg /dl (V.N < 6.5 %) tomada en la semana 26, demás paraclínicos sin alteraciones.

Parto Vaginal eutóxico sin complicaciones, se recibe recién nacido de sexo femenino, cianótico con adecuado esfuerzo respiratorio, llanto espontáneo, adecuado tono muscular, líquido amniótico claro, se corta cordón umbilical, se evidencian dos vasos, una arteria y una vena, peso al nacer 2.370 gramos (Percentil 50-90) y talla 46 cm (Percentil 50-90), Perímetro céfálico 29.5 cm (Percentil 50-90) APGAR 8/10 - 10/10 a los 5 y 10 minutos respectivamente.

Al examen físico se encuentra paciente normocéfala, con fontanelas normotensas, raíz nasal baja, puente nasal deprimido, tono simétrico, activa y reactiva al estímulo. Se evidencia labio y paladar hendido unilateral derecho con compromiso de paladar blando (Figura 1), cuello corto móvil sin masas, pabellones auriculares sin alteraciones normoimplantados, tórax simétrico corto, ruidos cardíacos con presencia de soplo holosistólico grado II/VI, onfalo con arteria umbilical única, genitales normoconfigurados femeninos; extremidades con pulsos periféricos presentes, asimétricas con acromelia y desviación radial de mano derecha y ausencia del primer dedo en la misma (Figura 2), ano permeable normoimplantado, reflejos del recién nacido presentes, con abundantes secreciones y deterioro del patrón respiratorio. Se solicita ecocardiograma que confirma cardiopatía compleja consistente en doble salida del ventrículo derecho con vasos en D-transposición, comunicación interventricular sub-arterial relacionada grande de 10 mm de diámetro, válvula pulmonar displásica, comunicación interauricular tipo ostium secundum amplia de 10 mm de diámetro, ductus arterioso permeable grande de 4 mm de diámetro, doble sistema de vena cava superior y aorta alta tortuosa sin lesión estenótica. Radiografía de tórax muestra hallazgo de tres hemivertebra torácicas superiores, fusión de arcos costales izquierdos, signos de arco costal incompleto en el hemitórax izquierdo y sospecha de escoliosis cervico/torácica (Figura 3), se le realiza radiografía de antebrazos comparativas que muestra ausencia del radio y del primer dedo de la mano derecha, no se observan lesiones óseas de origen traumático reciente, hay luxación posterior del cubito y hay deformidad de los tejidos blandos. Ecografía cerebral transfontanelar: pequeña lesión quística en el surco caudotalámico izquierdo que puede corresponder a una hemorragia no reciente de la matriz germinal (grado I) versus quiste subependimario lo cual descarta malformación de Dandy-Walker, ecografía de abdomen total que no muestra ningún tipo de alteración y resonancia magnética cerebral simple que

muestra hematomas subdurales y laminares en fase subaguda tardía en ambas convexidades parietales y occipitales; además céfalohematoma frontoparietal derecho en fase subaguda temprana. Se solicita cariotipo bandeo G en sangre periférica con cultivo de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, metafases analizadas: 20, Coloración y número de bandas: BG-Wright  $\approx$  500 bandas. Resultado: 46, XX sin alteraciones numéricas o estructurales.

La paciente permanece hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivo Neonatal y es valorada por cardiología pediátrica quienes consideran que es candidata para corrección quirúrgica una vez sea estabilizada, sin embargo durante al octavo día de estancia hospitalaria presenta deterioro del patrón respiratorio que evoluciona hacia paro cardiorrespiratorio refractario a las maniobras de reanimación y fallece, se ofrece posibilidad de realización de autopsia a los padres quienes la declinan.

## DISCUSIÓN

En la paciente presentada el diagnóstico de la asociación VACTERL se fundamenta en la presencia de la cardiopatía congénita compleja, la acromelia y desviación radial de mano derecha con ausencia de radio y primer dedo en la misma y el hallazgo de tres hemivertebra torácicas superiores con fusión de arcos costales izquierdos y signos de arco costal incompleto en el hemitórax izquierdo, todos estos hallazgos presentes en ausencia de otros signos y síntomas que orienten el diagnóstico hacia otras condiciones con etiología conocida. La presencia de arteria umbilical única aunque no es considerada un hallazgo mayor es común entre los pacientes con asociación VACTERL<sup>(3)</sup>. Por otro lado la presencia de labio y paladar hendido en esta paciente que constituye una de las malformaciones congénitas más comunes, aunque no está asociada con el espectro VACTERL es también más frecuente en los hijos de madres diabéticas<sup>(5)</sup>.



Figura 1. Labio y paladar hendido unilateral derecho con compromiso de paladar blando y el cuello corto.



Figura 2. Desviación radial de mano derecha y ausencia de primer dedo en la misma.



Figura 3. A. Radiografía de Tórax que evidencia fusión de arcos costales izquierdos, signos de arco costal incompleto en el hemitórax izquierdo. B. Radiografía de antebrazos comparativas que muestra ausencia del radio y del primer dedo de la mano derecha.

De acuerdo con la teoría del defecto en los campos blastogénicos,<sup>(6)</sup> la asociación VACTERL puede resultar de un amplio rango de causas, incluyendo los teratógenos, existen reportes de casos que describen pacientes con características de VACTERL y exposición a potenciales teratógenos, tales como estrógenos, progesterona, dibenzepina, alcohol, hidantoína y plomo<sup>(7, 8)</sup>. Es reconocido que tomadas de forma aislada la mayoría de las malformaciones VACTERL son frecuentemente reportadas en niños de madres diabéticas. Sin embargo la revisión de la literatura identificó reportes de casos de pacientes con sospecha de asociación VACTERL y exposición a diabetes mellitus materna<sup>(9, 10)</sup>.

Con el objetivo de reconocer el fenotipo VACTERL se aplican los criterios de inclusión propuestos por

Hall<sup>(11)</sup>. De acuerdo a estos criterios una designación “segura” de VACTERL requiere al menos una anomalía clave en cada una de las tres áreas topográficas del cuerpo involucradas (por ejemplo miembros superiores, tórax y pelvis o abdomen inferior) mientras que una designación “probable” puede ser establecida por la ocurrencia de al menos 2 anomalías en dos de esas regiones.

En la actualidad, no es posible conferir absoluta validez a la asociación entre VACTERL y diabetes mellitus materna, debido a que ambos trastornos son relativamente comunes en la población general y, por lo tanto pueden ocurrir juntos por casualidad. Sin embargo la evidencia actual proporciona varios casos de niños con VACTERL hijos de madres con diabetes que claramente antecedió al embarazo<sup>(1)</sup>.

En al menos dos de estos casos reportados por la literatura<sup>(9)</sup> la diabetes fue insulino-dependiente, la cual es el subtipo más fuertemente relacionado a malformaciones congénitas<sup>(12)</sup>. Es bien conocido que la exposición a altos niveles de glucosa sérica al comienzo de la gestación puede interferir con el desarrollo embriológico lo cual se manifiesta en alteraciones en el proceso de maduración de las estructuras de la línea media y resulta en un incremento de 2 a 4 veces en la ocurrencia de malformaciones en niños nacidos de madres diabéticas<sup>(1)</sup>.

La patogénesis de la embriopatía diabética aun no es bien comprendida. Durante la blastogénesis, los embriones son sometidos a glicólisis anaeróbica y la hiperglicemia induce a una sobrecarga metabólica de la mitocondria, causando un incremento en la formación de radicales libres. El incremento de estos, la reducción de la actividad del sistema antioxidante dependiente del glutatión y de la biosíntesis de prostaglandinas provocada por la hiperglicemia, pueden causar mutaciones e incrementar la apoptosis, induciendo por lo tanto a malformaciones<sup>(13), (14)</sup>. Específicamente la hiperglicemia crónica en la diabetes materna induce a defectos estructurales embriopáticos a través de diversos mecanismos como la deficiencia funcional del ácido araquidónico y el mioinositol<sup>(15)</sup>, la disminución de la actividad de la catalasa<sup>(16)</sup>, la inhibición del consumo celular del ácido dehidroascórbico<sup>(17)</sup> y el aumento de glicosilación no-enzimática de proteínas embrionarias<sup>(18)</sup>. Cambios metabólicos adicionales, tales como un incremento en la osmolaridad y niveles anormales de cetonas, aminoácidos y ácidos grasos, pueden alterar vías de señalización molecular contribuyendo de forma adicional en la patogénesis de la embriopatía diabética<sup>(1)</sup>. Las anormalidades observadas en el fenotipo VACTERL no configuran un patrón particular lo cual puede ser explicado por el hecho de que existen varias embriopatías diabéticas que probablemente reflejan la interacción entre el genoma y posibles variantes del estado diabético<sup>(1)</sup>. Sin embargo, los síndromes específicos y secuencias, incluyendo la agenesia/hipogénesis caudal, el espectro oculo-auriculo-vertebral, el síndrome de DiGeorge y la holoprosencefalía, son indudablemente más frecuentes entre los niños nacidos de madres diabéticas. Lo anterior sugiere que los polos cefálico y caudal del desarrollo embrionario son particularmente sensibles a las consecuencias metabólicas de la diabetes materna. Sin embargo también el segmento del cual se desarrollan el tórax, el abdomen y los miembros superiores son susceptibles a la dismorfogénesis diabética, por lo que las malformaciones de estas estructuras son relativamente frecuentes en los niños de madres diabéticas<sup>(1)</sup>. Aunque el riesgo de malformaciones parece ser más elevado en madres con pobre control glicémico, parece que está más relacionado con la concentración de glucosa en

ayunas<sup>(19)</sup>. Es posible que en la patogénesis de la embriopatía diabética interactúen diversos factores como la magnitud y el tiempo de exposición, que no han sido investigados ni estudiados por otros autores, además de la sensibilidad intrínseca del desarrollo del embrión al potencial teratógeno de la diabetes, y otros eventos aleatorios, generando una combinación muy heterogénea de malformaciones blastogénicas<sup>(1)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La paciente presentada representa un posible ejemplo de asociación VACTERL causada por diabetes pregestacional materna. Esta asociación está en parte basada por la identificación de casos previos publicados que presentan un fenotipo VACTERL convincente y una diabetes materna insulino dependiente preexistente. Nuevos estudios con grandes series de casos, en los que se incluyan los subtipos de diabetes y los diversos factores relacionados con la patogénesis de la embriopatía diabética son necesarios para confirmar o refutar esta hipótesis. Por otra parte teniendo en cuenta la evidencia expuesta se debe exhortar a todas las mujeres con diabetes a recibir suplementación con ácido fólico de 4 a 5 mg por día en el período preconcepcional y durante las primeras 12 semanas de gestación<sup>(7)</sup>, además es necesario el desarrollo de guías de manejo que permitan optimizar la prevención y el diagnóstico de anomalías fetales en mujeres con diabetes diagnosticada o no, que incluyan una asesoría preconcepcional con un equipo multidisciplinario que permita alcanzar un óptimo estado de salud y un adecuado control glicémico, así como analizar el riesgo de anomalías congénitas. Así mismo el desarrollo de estrategias para mejorar el acceso de las mujeres diabéticas a los programas de control prenatal permitirá maximizar las intervenciones que mejoren los resultados del embarazo.

## Referencias Bibliográficas

1. Castori M, Rinaldi R, Capocaccia P, et al. VACTERL Association and maternal Diabetes: A possible causal relationship? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008; 82:169-172.
2. Páez PL. Defecto de Campos Blastogénicos: Reporte de Caso y análisis desde la genética del desarrollo. Latin American Journal of Dysmorphology 2008; 1:26-29.
3. Rittler M, Paz JE, Castilla EE. VACTERL association, epidemiologic definition and delineation. Am J Med Genet 1996; 63(4):529-536.
4. Chen CP. Congenital Malformations Associated with Maternal Diabetes. Taiwan J Obstet Gynecol 2005; 44(1):1-7.

5. Spilson S, Kim HJ, Chung K. Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. *Annals of plastic surgery* 2001; 47(5): 477-481.
6. Martínez-Frías ML, Frías JL; VACTERL as primary, polytopic developmental field defects. *Am J Med Genet* 1999; 83(1):13-16.
7. Merlob P, Naor N. Drug induced VATER association: is dibenzepin a possible cause? *J Med Genet* 1994; 31:423.
8. Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975; 30:17-21.
9. Boutte P, Valla JS, Lambert JC, et al. The Vater association in a newborn infant of a diabetic mother. *Pediatrie* 1985; 40: 219-222.
10. Weaver DD, Mapstone CL, Yu PL. The VATER association. Analysis of 46 patients. *Am J Dis Child* 1986; 140: 225-229.
11. Hall BD. Vater association. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes*, 2nd Edition 2005. New Jersey: John Wiley & Sons. p. 607-613.
12. Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz C. Maternal Diabetes: an independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology* 2001; 64: 98-106.
13. Allen V, Armon A, et al. Teratogenicity Associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol can* 2007; 29 (11): 927-934.
14. Akazawa S. Diabetic Embriopathy: studies using a rat embryo Culture system and an animal model. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005; 45:73-79.
15. Baker L, Piddington R, Goldman AS, Egler J. Diabetic embryopathy: mechanism involves myo-inositol and arachidonic acid. *Pediatr Res* 1986; 20:326A.
16. Cederberg J, Eriksson UJ. Decreased catalase activity in malformation-prone embryos of diabetic rats. *Teratology* 1997; 56:350-7.
17. Ely JTA. Hyperglycemia and major congenital anomalies. *N Engl J Med* 1981; 305:833.
18. Kennedy L, Baynes JW. Non-enzymatic glycation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 1984;26: 93-8.
19. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, et al. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detects during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1165-1171.