

# Niños con reducción de extremidades en una población de 25.193 recién nacidos malformados: Causas reconocidas

M.L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, E. Bermejo<sup>2</sup>, L. Paisán<sup>3</sup>, M. Blanco<sup>4</sup>, V. Félix<sup>5</sup>, J. Egüés<sup>6</sup>, F. Hernández<sup>7</sup>, M. Martín<sup>8</sup>, S. Martínez<sup>9</sup>, A. Ayala<sup>10</sup>, P. Aparicio<sup>11</sup>, E. Rodríguez-Pinilla<sup>2</sup>

**Resumen.** *Objetivos:* Analizar clínica y epidemiológicamente las causas de reducción de extremidades y estudiar estas por tipos de presentación clínica.

*Material:* Hemos utilizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) en el período 1976-1996, correspondientes a más de 1.300.000 nacimientos, y entre los que se identificaron 851 recién nacidos vivos y 40 nacidos muertos con defectos por reducción de extremidades.

*Resultados:* De los 891 casos con defectos por reducción de extremidades, determinamos la causa en 177 (19,87%). Por tipo de presentación clínica, en el 52,19% de los casos las reducciones de extremidades fueron el único defecto (aisladas), en un 30,75% se dieron dentro de un cuadro polimalformativo y en el 17,06% dentro de un síndrome reconocido. El grupo etiológico predominante es el genético.

*Conclusiones:* En primer lugar, en la mayoría de los niños con reducción de extremidades la causa es desconocida y estos defectos se presentan más frecuentemente como malformación aislada. Por otra parte, los resultados de este trabajo permiten hacer varias consideraciones en cuanto a la guía para el diagnóstico de los niños con reducciones congénitas de extremidades. Si el niño tiene múltiples defectos congénitos (polimalformativo), debe realizarse un estudio cromosómico y descartarse la exposición prenatal a los agentes ambientales que pueden ser responsables de estos defectos. Seguidamente se debe analizar si el niño presenta un síndrome conocido. Por otro lado, dado que el 10,32% de los niños con reducción de extremidades aisladas fueron debidos a genes autosómicos dominantes, debe realizarse una detallada exploración de los familiares más directos para descartar que alguno presentara formas más o menos leves de reducción de miembros, cara a poder elaborar una adecuada información a la familia.

*An Esp Pediatr 1998;48:49-53.*

**Palabras clave:** Causas; Defectos congénitos; Reducción de extremidades.

## RECOGNIZED CAUSES OF CONGENITAL LIMB REDUCTION DEFECTS AMONG A POPULATION OF 25,193 MALFORMED CHILDREN

**Abstract.** *Objective:* The purposes of this study were to analyze the causes of limb reduction deficiencies based on a clinical-epidemiological approach and to study the causes by clinical presentation.

*Patients and methods:* We have used the data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) during the period from 1976 to 1996, which corresponded to more than 1,300,000 births. Among these, we identified 851 liveborn and 40 stillborn infants with limb reduction defects.

*Results:* We could identify the cause in 177 (19.87%) of the 891 cases with limb reduction defects. In the analysis by clinical presentation, in 52.19% of the cases the limb deficiencies were the only defect present in the children (isolated), 30.75% presented multiple congenital anomaly patterns, and 17.06% were syndromes. The most frequent etiology was the genetic one.

*Conclusions:* First, most of infants with limb deficiencies have unknown cause and these defects are most frequently isolated malformations. On the other hand, the results of this analysis permitted the following considerations in relation to the guidance for the diagnosis of infants with limb reduction defects. If the child presents with multiple congenital anomalies (multiply malformed infant) a chromosomal analysis should be performed and it should be determined if the infant was prenatally exposed to a teratogenic agent. If these two aspects are normal, we should clinically analyze if the infant could have a known syndrome. In addition, since in our data 10.32% of isolated cases were due to autosomal dominant genes, a detailed clinical analysis of close relatives should be done to determine if some of them present mild limb deficiencies in order to provide an adequate information to the family.

**Key words:** Causes. Congenital defects. Limb deficiencies.

## Introducción

Las reducciones de extremidades son malformaciones congénitas consistentes en la ausencia o hipoplasia de cualquier estructura en alguna de las extremidades. La expresión máxima es la ausencia completa de los miembros (amelia), pasando por ausencias de partes intercalares, ausencias de mano/pie, a las menos graves que son las hipoplasias de falanges.

Existen numerosos trabajos sobre aspectos epidemiológicos, tanto descriptivos, como de factores de riesgo, en relación con estos defectos congénitos en diferentes poblaciones<sup>(1-8)</sup>. Sin embargo, los sistemas de agrupamiento de los distintos defectos de reducción de extremidades son diferentes en los distintos traba-

<sup>1</sup>ECEMC y Dpto. de Farmacología. <sup>2</sup>ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil «Ntra. Sra. de Aránzazu», San Sebastián. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Xeral, Vigo. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Virgen de la Salud», Toledo. <sup>6</sup>Servicio de Neonatología, Hospital «Virgen del Camino», Pamplona. <sup>7</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Materno Infantil «Virgen de la Arrixaca», Murcia. <sup>8</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Río Hortega, Valladolid. <sup>9</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Trueta, Gerona. <sup>10</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. <sup>11</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Yagüe, Burgos.

*Correspondencia:* M.L. Martínez-Frías. ECEMC. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.

*Recibido:* Abril 1997

*Aceptado:* Septiembre 1997

jos, lo que dificulta o imposibilita las comparaciones. No obstante, la frecuencia global de estas malformaciones congénitas oscila entre 3,1 por 10.000 en Israel y 8,0 por 10.000 en Irlanda del Norte<sup>(4)</sup>. La frecuencia en nuestro medio es de 6,97 por 10.000<sup>(9)</sup>, que está dentro del rango de la observada en otros países<sup>(4)</sup>. Los defectos por reducción de extremidades tienen una gran heterogeneidad etiológica. Sin embargo, no hemos encontrado ningún trabajo epidemiológico que analice globalmente las causas conocidas de reducciones de extremidades.

Con objeto de examinar clínica y epidemiológicamente las causas de reducción de extremidades en nuestro medio, se analizaron 891 casos de niños con diferentes tipos de reducción de extremidades (desde amelia hasta hipoplasia de falanges) identificados sobre un total de 25.193 niños malformados registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

## Material y métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un programa de investigación clínica-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos<sup>(10,11)</sup>. El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información de tipo caso-control. Esto significa que por cada niño malformado que nace en cualquiera de los hospitales colaboradores, se selecciona un control que es el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente malformaciones. Todos los niños nacidos en 75 hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas, son examinados por pediatras que colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos propios que son comunes para todos y siguiendo una estricta metodología. Los recién nacidos son examinados durante los tres primeros días de vida y se seleccionan como casos aquéllos que presenten algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso y su control se recogen los mismos datos. Los pediatras o bien los ginecólogos que también participan en el estudio, entrevistan a las madres de los casos y controles para obtener la información que contemplan los protocolos del ECEMC sobre la historia obstétrica y familiar, exposiciones durante el embarazo, etc., hasta completar un total de más de 300 datos por cada niño. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en el hospital distribuidos por sexo<sup>(10,11)</sup>.

El presente estudio abarca el período comprendido entre abril de 1976 y junio de 1996, y corresponde a un total de 1.333.879 recién nacidos vivos consecutivos. Desde el año 1980 se incluyen también los recién nacidos muertos, habiendo controlado, hasta junio de 1996, un total de 8.680 niños que nacieron muertos. Del total de nacimientos, 25.193 niños (24.696 nacidos vivos y 497 nacidos muertos) presentaron defectos congénitos identificables durante los tres primeros días de vida. De ellos, 891 niños (851 nacidos vivos y 40 nacidos muertos) presenta-

Tabla I Población estudiada de niños con reducciones de extremidades entre el total de niños malformados por tipo de presentación clínica

Presentación clínica	Total de niños malformados	Con reducción de extremidades		Test de hipótesis
		Número	%	
Aislados	18.615	465	2,50	X <sup>2</sup> = 258,75 p = 0,0000001
Polimalformados	3.566	274	7,68	
Síndromes	3.012	152	5,05	
Total	25.193	891	3,54	

ron diferentes tipos de reducción de extremidades.

Para el análisis, hemos separado los casos con reducciones de extremidades en tres grupos de presentación clínica: 1) **Aislados**, aquellos casos en los que las anomalías por reducción de extremidades son el único defecto congénito presente en el niño. 2) **Polimalformados**, niños en los que las reducciones de extremidades se presentan junto a otros defectos congénitos. 3) **Síndromes**, grupo que engloba a todos los niños en los que las reducciones de extremidades forman parte de un cuadro polimalformativo que corresponde a un síndrome reconocido de cualquier causa, incluyendo síndromes bien definidos, aunque se desconozca la etiología de los mismos.

Por otro lado, analizamos también los diferentes tipos de causas agrupadas en tres grandes apartados: 1) **Génicas**, que incluyen las debidas a genes anómalos, tanto dominantes, como recesivos o de otros tipos (genes contiguos, ...). 2) **Cromosómicas**, que incluyen cualquier tipo de anomalía de los cromosomas. 3) **Ambientales**, como las producidas por factores maternos, fármacos, alcohol, etc.

El análisis realizado en estos grupos clínico-etiológicos, nos permitirá elaborar unas pautas para el manejo diagnóstico de los niños con reducción de extremidades, así como para el asesoramiento a la familia.

## Resultados

En la tabla I mostramos la distribución de los 25.193 niños malformados (nacidos vivos y muertos) controlados en todo el período estudiado, por tipos de presentación clínica. Además, se presenta la proporción de los casos con reducciones de extremidades dentro de cada uno de los tres tipos de presentación clínica. Así, podemos observar que 891 (3,54%) de los 25.193 niños malformados presentaron reducciones de extremidades de cualquier tipo. Este porcentaje varía desde un 2,50% entre los niños que sólo presentaron un defecto congénito (aislados), un 5,05% de los que tuvieron un síndrome reconocido, hasta el 7,68% de los que mostraron un cuadro polimalformativo. Las diferencias entre estas tres proporciones son estadísticamente significativas (p = 0,0000001).

Si analizamos ahora la presentación clínica de los 891 niños

Tabla II Distribución de los casos por tipo de presentación clínica. Proporción de casos con causa conocida en cada grupo

Presentación clínica	Número	Con causa conocida		Test de hipótesis
		Nº	(%)	
Aislados	465	48	(10,32)	$X^2 = 436,32$ $p = 0,0000001$
Polimalformados	274	6	(2,19)	
Síndromes	152	123	(80,92)	
Total	891	177	(19,87)	

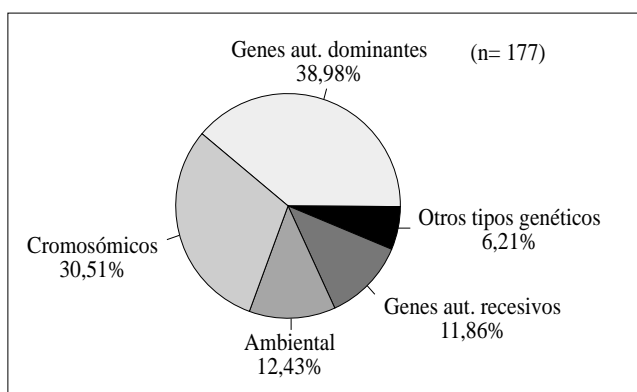


Figura 1. Distribución por tipo de causa de los casos con reducción de extremidades de causa conocida.

con reducciones de extremidades, obtenemos que en el 52,19% de los casos (465 de 891), las reducciones de extremidades fueron el único defecto presente en el niño (aisladas). Un 30,75% de los casos presentaron un cuadro polimalformativo, y en el 17,06% de los niños con reducciones de extremidades (152 de 891), se identificó un síndrome.

En total, de los 891 casos con reducción de extremidades, pudimos averiguar la causa en 177, es decir, en el 19,87%. En la tabla II mostramos cuantos de los 891 niños con reducción de extremidades eran de causa conocida, en total y en cada uno de los tipos de presentación clínica. De esta forma, observamos que se pudo identificar la causa en el 10,32% de los niños con reducción de extremidades aisladas, en un 2,19% de los que tenían un cuadro polimalformativo, y en un 80,92% de los síndromes. El hecho de que entre los síndromes sólo reconocamos la causa en un 80,92% es debido a que existen 29 niños con síndromes reconocidos de los que se desconoce la etiología (por ejemplo, con los síndromes de Brachmann-de Lange, fusión espleno-gonadal, atelostogénesis, DK-focomelia, Coffin-Siris, etc., que están bien delimitados clínicamente, pero no se sabe cual es su causa). Las diferencias entre los valores de los porcentajes de causa conocida en los diferentes tipos de presentación clínica de la tabla II, son estadísticamente significativas ( $p = 0,0000001$ ).

En la tabla III representamos la distribución de los 177 ni-

Tabla III Distribución de los casos por tipo de causas

Tipo de causas	Número	Porcentaje sobre total de 891 casos
Génica	101	11,34
Cromosómica	54	6,06
Ambiental	22	2,47
Total	177	19,87

Tabla IV Distribución de los casos por tipo de causas y presentación clínica

Tipo de causas	Génica		Cromosómica		Ambiental		Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Aislados	48	100	0	-	0	-	48
Polimalformados	6	100	0	-	0	-	6
Síndromes	47	38,21	54	43,90	22	17,89	123

ños con reducción de extremidades con causa conocida, en los tres grandes grupos etiológicos. Además, en la última columna de la tabla indicamos la contribución de cada grupo al total de niños con reducción de extremidades. Así, de los 891 niños con reducción de extremidades, los casos de causa génica representan el 11,34%, los de origen cromosómico el 6,06%, y los de causa ambiental el 2,47%. Por otra parte, de los 177 niños con reducción de extremidades de causa conocida, encontramos que el 38,98% fueron debidos a genes autosómicos dominantes, el 30,51% a anomalías cromosómicas, un 12,43% a factores ambientales, el 11,86% a genes autosómicos recesivos, y un 6,21% a otros tipos de genes (Fig. 1).

En la tabla IV representamos la distribución de los 177 casos con causa conocida, tanto por tipo de presentación clínica, como por tipo de causa. De esta forma podemos observar que todos los casos aislados y los polimalformados en los que reconocimos la causa, ésta fue génica. Por el contrario, entre los síndromes de causa conocida, el 38,21% fueron génicos, un 43,90% fueron cromosómicos y un 17,89% fueron embriofetopatías producidas por diversos agentes ambientales.

## Discusión

En un trabajo previo<sup>(12)</sup>, mostrábamos la distribución etiológica de los niños con defectos congénitos y observábamos que sobre el total de casos, un 16,02% fueron de causa génica, un 8,68% cromosómica, un 0,7% de causa ambiental, y un 74,60% de causa desconocida. La distribución etiológica de los niños con reducción de extremidades (Tabla III), difiere de la anterior de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,000001$ ), ya que las causas de las reducciones de extremidades son menos génicas.

cas y cromosómicas, y el porcentaje de casos de causa ambiental entre las reducciones de extremidades es 3,5 veces superior al del total de niños con defectos congénitos de nuestro trabajo anterior<sup>(12)</sup>. Por otra parte, es importante resaltar que el hecho de que en un caso lleguemos a diagnosticar un síndrome determinado, no significa que automáticamente conozcamos la causa que lo produjo, ya que muchos síndromes bien definidos clínicamente son de causa desconocida. En este trabajo observamos que de los 152 niños con reducción de extremidades en los que diagnosticamos un síndrome, en 29 (19,08%) la causa del síndrome era desconocida, por lo que conocimos la etiología en 123 de los 152 síndromes diagnosticados.

De los resultados del presente trabajo se desprende claramente la gran heterogeneidad etiológica que muestran las reducciones de extremidades, como queda reflejado en la figura 1.

En un 6,06% de los casos la causa fue una alteración cromosómica (tabla III). Este valor está muy posiblemente infravalorado porque a todos los niños con reducción de extremidades no se les hizo un estudio cromosómico, ni siquiera a los polimalformados. De hecho, se realizó el cariotipo en el 11,8% de los niños con reducción de extremidades aisladas, en el 29,56% de los polimalformados y en el 75,66% de los síndromes. Queda nuevamente de manifiesto lo que mostrábamos en el trabajo anterior<sup>(12)</sup>, la mayor posibilidad de diagnóstico etiológico si se realiza un estudio cromosómico, ya que aunque sólo el 43,90% de los síndromes de causa conocida (tabla IV) fueron debidos a alteraciones cromosómicas, el conocimiento de que en el resto de niños los cromosomas eran normales, permite el diagnóstico de otros síndromes cuyas manifestaciones clínicas se solapan con las de alguna alteración cromosómica. Entre los casos de reducción de extremidades con alteraciones cromosómicas, el 61,11% tenían trisomía 18, el 9,26% trisomía 21, el 5,55% trisomía 13, en el 11,11% se observaron otras alteraciones en el número de los cromosomas (monosomía X, marcadores, etc.), en un 1,85% se dio una triploidía, y un 11,11% fueron debidas a alteraciones estructurales de diversos cromosomas, alguna de las cuales se produjo como consecuencia de alteraciones balanceadas de los padres y, por consiguiente, con un alto riesgo para futuros embarazos. Queda nuevamente patente la heterogeneidad etiológica de estos defectos congénitos, incluso dentro de un mismo grupo etiológico. Lo mismo ocurre para los síndromes génicos, entre los que identificamos 13 síndromes diferentes entre los autosómicos dominantes y ocho síndromes distintos entre los recesivos.

Por otro lado, y como comentamos al principio de la discusión, el porcentaje de casos de origen ambiental es más alto que el obtenido para el total de niños malformados de nuestro trabajo anterior<sup>(12)</sup>. Cabe resaltar que estos factores ambientales son: diabetes crónica materna, ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo, exposición prenatal a ácido valproico, a otros anticonvulsivantes, e infecciones maternas. Es importante destacar que alguno de estos factores ambientales son fácilmente evitables y, por tanto, prevenible su efecto teratogé-

nico. Tal es el caso del alcohol y ciertas enfermedades infecciosas maternas.

En general se tiende a considerar que las reducciones de extremidades, sobre todo las aisladas, no son hereditarias<sup>(4)</sup>, sin embargo, hemos podido apreciar que en nuestros datos, en el 10,32% de los casos aislados y en el 2,19% de los polimalformados (Tabla II), la causa fue génica (Tabla IV), concretamente autosómica dominante. Es, por otra parte, conocido que muchas de las formas de reducción de extremidades que son producidas por genes autosómicos dominantes, muestran una gran variabilidad en su expresión inter e intrafamiliar<sup>(13)</sup>, lo que en ciertos casos puede dificultar su reconocimiento como defecto familiar.

En conclusión, los resultados de este trabajo permiten establecer una serie de pautas que sirven de guía para el manejo diagnóstico de los niños con reducción de extremidades. Así, debemos considerar los siguientes aspectos: si el niño presenta un cuadro polimalformativo, y aunque los otros defectos que presente sean menores, lo primero que debemos descartar es que exista una alteración cromosómica; sobre todo si el niño tiene además bajo peso<sup>(14)</sup>. Si los cromosomas son aparentemente normales, debemos descartar que el cuadro clínico se corresponda con alguno de los síndromes conocidos, así como que el niño no estuvo prenatalmente expuesto a alguno de los factores ambientales de los que sabemos que producen reducciones de extremidades. Una vez descartadas estas situaciones, y en ausencia de consanguinidad en la pareja, la posibilidad de que se vuelva a repetir el cuadro clínico del niño en otro hijo, es muy pequeña. Por otra parte, si el niño sólo presenta reducción de extremidades (aisladas), aunque existen autores que tienden a considerar que no suelen ser hereditarias<sup>(4)</sup>, no debemos dejar de tener presente que, en nuestra población, el 10,32% de los aislados (Tabla II) fueron de causa conocida, siendo todos ellos debidos a genes (Tabla IV) autosómicos dominantes. Por consiguiente, en los casos aislados debemos descartar que en la familia (sobre todo en los padres, hermanos, tíos carnales y abuelos), existan individuos con formas leves de reducción de extremidades (hipoplasias), ya que esto implicaría un alto riesgo para la aparición de formas más severas de reducción de extremidades. En los casos esporádicos verdaderos, la edad avanzada del padre (por encima de 35 años), nos da la pauta para asumir que se pudo producir una mutación nueva y que, por tanto, el riesgo de repetición en otro hijo es muy bajo, prácticamente despreciable. Finalmente, el pronóstico de los niños con reducción de extremidades vendrá determinado, tanto por la presencia de otros defectos congénitos en el niño, como por la severidad de la afectación de las extremidades.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en parte con ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con una ayuda de la Fundación ONCE.

## Bibliografía

- 1 Källén B, Rahmani TMZ, Winberg J. Infants with congenital limb re-

- duction registered in the Swedish Register of Congenital malformations. *Teratology* 1984; **29**:73-85.
- 2 Pauli R, Feldman PF. Major limb malformations following intrauterine exposure to ethanol: Two additional cases and literature review. *Teratology* 1986; **33**:273-280.
  - 3 Calzolari E, Manservigi D, Garani JP, Cocchi G, Magnani C, Milan M. Limb reduction defects in Emilia Romagna, Italy: epidemiological and genetic study in 173,109 consecutive births. *J Med Genet* 1990; **27**:353-357.
  - 4 ICBDMS. Congenital malformations worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Elsevier. Amsterdam, 1991; pp. 127-131.
  - 5 Froster UG, Baird A. Upper limb deficiencies and associated malformations: A population-based study. *Am J Med Genet* 1992; **44**:767-781.
  - 6 Froster UG, Baird A. Congenital defects of lower limbs and associated malformations: A population based study. *Am J Med Genet* 1993; **45**:60-64.
  - 7 Froster UG, Baird A. Congenital defects of the limb and alcohol exposure in pregnancy: Data from a population based study. *Am J Med Genet* 1992; **44**:782-785.
  - 8 Polednak AP, Janerich DT. Maternal factors in congenital limb-reduction defects. *Teratology* 1985; **32**:41-50.
  - 9 Bermejo Sánchez E, Cuevas Catalina L, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. *Bol ECEMC. Rev Dismor Epidemiol* 1996; **IV**(1):57-118.
  - 10 Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994; **49**:45-51.
  - 11 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
  - 12 Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo Sánchez E, Urioste Azcorra M, Villa Milla A, Lorda Sánchez I, Frías JL. Distribución etiológica de los niños con defectos congénitos. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:635-638.
  - 13 Hoyme HE, Jones KJ, Nyhan WL, Pauli RM, Robinow M. Autosomal dominant ectrodactyly and absence of long bones of upper or lower limbs: Further clinical delineation. *J Pediatr* 1987; **111**:538-543.
  - 14 Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E, Villa Milla A. Bajo peso al nacimiento como una indicación más para el estudio cromosómico. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:593-596.