

## Asociación de defectos vertebrales, ano imperforado, atresia esofágica con fístula, tráqueo esofágica y polidactilia (VACTERL) relacionada con carbamazepina

Association of vertebral defects, imperforate anus, esophageal atresia with fistula, esophageal trachea and polydactyly (VACTERL) related to carbamazepine.

Adrián Valle-Partida<sup>1</sup>, Guillermo Padrón Arredondo<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** En 1973 Quan L, et al., reportaron un caso de asociación VATER (defectos vertebrales; atresia anal; fístula T-E con atresia esofágica; displasia renal). Diez años después, Khoury MJ, et al., ya informaban acerca de Asociación VACTERL que toma su nombre del acrónimo que corresponde a malformaciones congénitas que se presentan característicamente: malformaciones vertebrales, atresia anal, anomalías cardiovasculares, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, malformaciones renales y displasia de las extremidades (Limbs), fundamentalmente en el hueso radial.

**Caso clínico.** Recién nacido de término, obtenido por cesárea de madre de 36 años de edad, obesidad exógena y primer embarazo, con epilepsia desde los 18 años de edad, tratada con carbamazepina 600 mg al día. En la exploración física y estudios de gabinete se integra el diagnóstico de asociación VACTERL (atresia de esófago con fístula traqueoesofágica, malformación anorectal, agenesia renal derecha, malformación del pulgar derecho, defecto del tabique ventricular y persistencia del conducto arterioso).

**Conclusión.** La etiología de esta asociación es esporádica y la influencia medioambiental ha sido implicada en casos de diabetes materna, exposición in útero a estrógenos/progesterona, estatinas y doxorubicina. El misoprostol ha sido señalado como causante de esta asociación. En este caso llama la atención el uso de la carbamazepina de manera crónica por sus posibilidades teratogénicas. Por otra parte, diversas mutaciones genéticas también han sido encontradas como causa de estas anomalías como el gene (HOXD13) y la mutación PCSK5, de tal forma que el estudio y el consejo genético son indispensables en cualquier paciente con malformaciones anorectales y de miembros superiores.

**Palabras clave:** /anomalías; Defectos cardiacos; Anormalidades renales; Teratógenos; Carbamazepina; PCSK5 mutación.

### ABSTRACT

**Introduction.** In 1973 Quan L, et al., reported the case of VATER association (vertebral defects, anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, renal dysplasia). Ten years later, Khoury MJ, et al., already reported about the VACTERL association that takes its name from the acronym that corresponds to congenital malformations that characteristically occur: vertebral malformations, anal atresia, cardiovascular anomalies, tracheoesophageal fistula, esophageal atresia, kidney malformations and limb dysplasia (limbs) mainly in the radial bone.

**Clinical case.** Term newborn, obtained by caesarean section of mother 36 years of age, exogenous obesity and first pregnancy, with epilepsy from 18 years of age, treated with carbamazepine 600 mg a day. In the physical examination and cabinet studies, the diagnosis of VACTERL association is integrated (esophageal atresia with tracheoesophageal fistula, anorectal malformation, right renal agenesis, right thumb malformation, ventricular septal defect and persistence of the ductus arteriosus).

**Conclusion.** The etiology of this association is sporadic and environmental influence has been implicated in cases of maternal diabetes, in utero exposure to estrogen/progesterone, statins and doxorubicin. Misoprostol has been pointed out as the cause of this association. In this case, the chronic use of carbamazepine is striking because of its teratogenic possibilities. On the other hand, several genetic mutations have also been found as the cause of these anomalies such as the gene (HOXD13) and the PCSK5 mutation, in such a way that study and genetic counselling are indispensable in any patient with anorectal and upper limb malformations.

**Keywords:** /abnormalities; Heart Defects; Kidney abnormalities; Teratogens; Carbamazepine; PCSK5 mutation.

<sup>1</sup> Hospital General de Playa del Carmen. Servicios Estatales de Salud de Quintana Roo. México.

**Correspondencia:** Adrián Valle Partida, Guillermo Padrón Arredondo.

**Correo electrónico:** dr.adrian-valle@gmail.com, gpadronarredondo@hotmail.com.

**Recibido:** 15 de agosto de 2018.

**Aceptado:** 28 de agosto de 2018.

## INTRODUCCIÓN

En 1973 Quan L, et al. reportaron un caso de asociación VATER (defectos vertebrales; atresia anal; T-E fistula con atresia esofágica; displasia radial y renal)<sup>(1)</sup>. Diez años después Khoury MJ, et al. ya informaban acerca de asociación VACTERL que toma su nombre del acrónimo que corresponde a malformaciones congénitas que se presentan característicamente: malformaciones vertebrales, atresia anal, anomalías cardiovasculares, fistula traqueoesofágica, atresia esofágica, malformaciones renales y displasia de las extremidades (limbs), fundamentalmente en el hueso radial y ha quedado como el descriptor más común de esta entidad<sup>(2)</sup>.

La presencia de la asociación VACTERL requiere la presencia de al menos tres defectos y se estima que se presenta entre 1/10,000 y 1/40,000 nacidos vivos<sup>(3)</sup>, tiene predilección por el sexo masculino con una relación 2:6:1. Se caracteriza por la presencia de diversas malformaciones en varias combinaciones, por lo que se cataloga como una asociación y no como síndrome con etiología única establecida<sup>(4)</sup>. La relativa rareza de esta asociación reta la capacidad para tener un estándar de oro para su definición. Además de que tiene una alta morbilidad y mortalidad asociada<sup>(5)</sup>.

La atresia anal ocurre hasta en 90,0% de los casos que presenta esta asociación, las malformaciones cardíacas entre 40,0-80,0%, fistula esofagotraqueal del 50,0 al 80,0%, anomalías renales hasta 80,0%, defectos en los miembros hasta 50,0%, vertebrales 60,0 al 95,0% y solamente 1,0% de los casos presenta el espectro completo<sup>(6)</sup>. El manejo de los individuos es dividido en dos etapas: en la primera etapa, las condiciones que son incompatibles con la vida -como malformaciones cardíacas severas - son manejadas quirúrgicamente, y en la segunda, el resto de las malformaciones, estos pacientes continúan bajo control y rehabilitación a largo plazo<sup>(7)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se trata de recién nacido de término obtenido por cesárea con control prenatal adecuado, con peso de 2,200 kg, de 37 semanas de gestación con Apgar 8/9 y Silverman 0/0 con antecedentes maternos de obesidad exógena, añosa (36 años de edad) y primer embarazo con epilepsia desde los 18 años de edad, tratada con carbamezepina 200 mg por la mañana y 400 mg por la noche). La atresia esofágica fue diagnosticada a las 28 semanas de gestación.

La paciente ingresa a la UCIN y se solicitan estudios de laboratorio y gabinete: ultrasonido abdominal, el cual informa agenesia renal derecha y ano imperforado; ecocardiograma, el cual arrojó los siguientes hallazgos: comunicación intraventricular (CIV) perimembranosa de 3 mm, persistencia del ductus arterioso (DAP) permeable pequeño y arco aórtico derecho.

Se integra el diagnóstico de: asociación VACTERL (atresia de esófago con fistula traqueoesofágica, malformación anorectal, agenesia renal derecha, malformación del pulgar derecho, defecto del tabique ventricular y persistencia del conducto arterioso) Ver figura 1. Se somete a cirugía realizando colostomía

**FIGURA 1.** Malformaciones congénitas que conforman la asociación VATER/ VACTERL.

VATER/VACTERL association
• <b>V</b> ertebral anomalies
• <b>A</b> nal atresia
• <b>C</b> ardiovascular anomalies
• <b>T</b> racheoesophageal fistula
• <b>E</b> sophageal atresia
• <b>R</b> enal and/or radial anomalies
• <b>L</b> imb defects

y posteriormente plastia esofágica, con abordaje toracotomía posterolateral izquierda por presentar atresia esofágica tipo III + arco aórtico hacia la derecha, el paciente es dado de alta bajo vigilancia permanente.

## DISCUSIÓN

La etiología de esta asociación, es en la mayoría de los casos esporádica, y la influencia medioambiental ha sido implicada en casos de diabetes materna, exposición in útero a estrógenos/progesterona, estatinas, y doxorubicina. Así mismo, el misoprostol ha sido señalado como causante de esta asociación<sup>(8-11)</sup>. Sin embargo, en el presente caso se encontró una relación de la ingesta crónica de carbamazepina durante 18 años con la asociación VACTERL, pues es conocida la propiedad teratogénica de este fármaco. Además, la obesidad es otro factor de riesgo agregado<sup>(12)</sup>.

Por otra parte, diversas mutaciones genéticas también han sido encontradas como causa de estas anomalías, como el gen (HOXD13)<sup>(13)</sup> y la mutación PCSK5, de tal forma que el estudio y el consejo genético son indispensables en cualquier paciente con malformaciones anorectales y de miembros de 48 pacientes (69%) presentaban manifestaciones clínicas que afectaban el sistema renal. Las principales manifestaciones clínicas fueron el reflujo vesicoureteral, en superiores<sup>(14-17)</sup>.

En un estudio de Cunningham Bridget K, et al.<sup>(18)</sup> treinta y tres pacientes presentaron adición a algún defecto estructural presente en 27,0%, seguido de agenesia unilateral con 24,0% y después riñones multiquísticos o displásicos o duplicación del sistema colector con 18,0% cada uno. Veintidós de 25 pacientes

con manifestación estructural renal presentaban malformación anorectal. Llama la atención el caso de Cimen S, et al.<sup>(19)</sup> de una paciente de 22 años de edad con VACTERL, que presentó insuficiencia renal en estadio terminal que fue trasplantada con un riñón de donador vivo relacionado con éxito.

El VACTERL con hidrocefalia (VACTERL-H) es una rara condición con mal pronóstico; dicha condición es hereditaria y está ligada al sexo, aunque también se han encontrado patrones autosómicos recesivos y se debe a estenosis del acueducto que requiere resolución quirúrgica, asimismo, también se han encontrado defectos de los arcos branquiales en estos pacientes. Sin embargo, Velázquez D, et al.<sup>(20)</sup> reportan un caso de defecto braquial hendido sin hidrocefalia. En nuestro paciente se realizó ultrasonido transfontanelar sin encontrar ninguna patología cerebral.

Ghandi Y, et al.<sup>(21)</sup> informan de una variante de arteria pulmonar en hamaca, defecto ausente en nuestro caso. De igual manera,

Tanigasalam V, et al.<sup>(22)</sup> reportaron un caso de sirenomelia con asociación VACTERL. Hung Chen R, et al.<sup>(23)</sup> también han informado acerca de un caso de hernia diafragmática congénita derecha; y en el mismo sentido, Gupta R, et al.<sup>(24)</sup> informan de otro caso de teratoma sacrococcígeo tipo I.

Finalmente Wu et al.<sup>(25)</sup> han informado de un caso con situs inversus totalis. Como puede observarse esta asociación es multifacética y aún queda mucho por investigar.

### CONCLUSIÓN

La carbamazepina es un fármaco teratogénico, probablemente causante de malformaciones en este caso y su uso debe ser con cautela durante el primer trimestre del embarazo

### REFERENCIAS

1. Quan L, Smith DW. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. *J Pediatr*. 1973; 82:104-7.
2. Khoury MJ, Cordero JF, Greenberg F, James LM, Erickson JD. A population study of the VACTERL association: evidence for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics*. 1983; 71:815-20.
3. Solomon BD, Bear KA, Kimonis V, de Klein A, Scott DA, Shaw-Smith C, et al. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A:3087-100.
4. Ávila-Iglesias MC, Rojas-Maruri CM. Asociación VACTERL. Presentación de un caso en sesión anatomo-patológica y consideraciones generales. *Acta Pediatr Mex* 2017 Sep.; 38(5):330-6.
5. Solomon BD, Baker LA, Bear Kelly A, Cunningham BK, Giampietro PF, Hadigan C, et al. An approach to the identification of anomalies and etiologies in neonates with identified or suspected VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia, cardiac defects, renal and limb anomalies) association. *J Pediatr*. 2014 March; 164(3):451-7.
6. Santos J, Nogueira R, Pinto R, Cerveira I, Pereira S. First trimester diagnosis of VACTERL association. *C Clinic Pract* 2013; 3(e5):11-3.
7. Contreras-Omaña R, Aguilar-Lira JL. Síndrome VACTERL. *Rev Gastroenterol Méx* 2014; 79(2):147-8.
8. Paredes Rivera GE, Huicochea Montiel JC, Bernabé García M, Cárdenas Conejo A, Araujo Solís MA. Anomalías congénitas de extremidades: una revisión útil para la consulta diaria. *Salud en Chiapas* 2015; 3(4):182-79.
9. Arteaga JV, Luna LM, Mutchinick O. Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. *Sal Pub Méx* 2012; 54(6):579-86.
10. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson L, Wadell L, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:193-8.
11. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia* 2010; 51(5):805-10.
12. Waller KD, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobs ChA, Canfield MK, Riz AMS, et al. Pregnancy obesity as a Risk Factor for Structural Birth Defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(8):745-50.
13. Ramírez Cheyne J, Marín Cuero D, Isaza C, Saldarriaga Gil W, Pachajoa Londoño H. Asociación VACTERL y síndrome de Moebius en un recién nacido expuesto prenatalmente a misoprostol. *IATREIA* 2014; 27(2):216-20.
14. Nakamura Y, Kikugawa S, Seki S, Takahata M, Iwasaki N, Terai H, et al. PCSK5 mutation in a patient with the VACTERL association. *BMC Res Notes* 2015; 8:228.
15. Chen Y, Liu Z, Chen J, Zuo Y, Liu S, Chen W, et al. The genetic landscape and clinical implications of vertebral anomalies in VACTERL association. *J Med Genet* 2016; 53:431-7.
16. Bhagat M. VACTERL association-type anomalies in a male neonate with a Y-chromosome abnormality. *OMCR* 2015; 164-6. (3 pages).
17. van den Hondel D, Wijers ChHW, van Bever Y, de Klein A, Marcelis CLM, de Blaauw I. Patients with anorectal malformation and upper limb anomalies: genetic evaluation is warranted. *Eur J Pediatr* 2016; 175:489-97.
18. Cunningham BK, Khromykh A, Martinez AF, Carney T, Hadley DW, Solomon BD. Analysis of Renal Anomalies in VACTERL Association. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014 October; 100(10):801-5.
19. Cimen S, Nantais J, Guler S, Lawen J. Kidney transplantation in an adult patient with VACTERL association. *BMJ Case Report* 2015; pages. 1-4.
20. Velazquez D, Pereira E, Havranek T. Neonate with VACTERL Association and a Branchial Arch Anomaly without Hydrocephalus. *Am J Perinatol Rep* 2016; 6:e74-e76.
21. Ghandi Y, Shafiee A, Sharifi M, Bolandnazar NS. A Rare Case of Pulmonary Artery Sling with the VACTERL Association in a 20 Month-Old Infant. *J Teh Univ Heart Ctr* 2017 July; 12(3): 131-3.
22. Tanigasalam V, Gowda M, Plakkal N, Adhisivam B, Vishnu Bhat B. Sirenomelia with VACTERL association-a rare. Anomaly. *Pediat Neonatol* 2017; pages. 1-2.
23. Hung Chen R, Hung H-Y, Wang N-L, Shih S-L, Hwang H-K, Chang T-Y, et al. VACTERL Association Complicated with Right-sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediat Neonatol* 2016; 57: 347-50.
24. Gupta R, Chaturvedi V. VACTERL Association with Sacrococcygeal Teratoma. *Indian Pediatr* 2016 August 15; 53:746-7.
25. Wu W, Lv Z, Xu W, Liu J, Jia. VACTER syndrome with situs inversus totalis. Case report and a new syndrome. *Medicine* 2017; 96:25 pages. 1-3