

Anomalías inusuales del arco branquial, dermoepidérmicas y del sistema nervioso en un neonato con el síndrome VACTERL-H

Unusual branchial arch, dermoepidermal and nervous system anomalies in a neonate with VACTERL-H syndrome

Dr. Víctor M. Salinas-Torres^{a,b}, Dra. en Ciencias Martha E. Ramos-Márquez^b, Dra. Leticia Serra-Ruiz^c y Dr. Eusebio Angulo-Castellanos^{b,c}

RESUMEN

El síndrome VACTERL-H es un trastorno complejo de malformaciones congénitas que implica vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, riñones, extremidades (del inglés *limbs*) e hidrocefalia. Su etiología se ha identificado sólo en algunos pacientes debido, en gran medida, a su naturaleza esporádica, así como a su alto grado de heterogeneidad clínica. En este informe se presenta a un neonato con el síndrome VACTERL-H, al que se asocian anomalías inusuales del arco branquial, dermoepidérmicas y del sistema nervioso, que se comparan con las descritas en la bibliografía médica. Según nuestra experiencia, esta presentación no sólo amplía el conocimiento del espectro de anomalías que se puede presentar en el síndrome VACTERL-H, sino que también podría ser útil en la identificación de pacientes con este fenotipo heterogéneo.

Palabras clave: síndrome VACTERL-H, heterogéneo, anomalías arco branquial.

SUMMARY

VACTERL-H syndrome is a complex disorder of congenital malformations that implies vertebrae, anus, heart, trachea, esophagus, kidneys, limbs and hydrocephalus. Its etiology has been identified in a fraction of patients largely due to their sporadic nature and its high degree of clinical heterogeneity. This report presents a newborn with VACTERL-H syndrome, associated with unusual branchial arch, dermoepidermal and nervous system anomalies, which are compared with those described in the medical literature. Based on our experience, the presentation of this case not only expands the knowledge of the spectrum of anomalies that can occur in VACTERL-H syndrome, but also can be useful in identifying patients with this heterogeneous phenotype.

Keywords: VACTERL-H syndrome, heterogeneous, branchial arch anomalies.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.e67>

a. Servicio de Genética Médica, Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco; México.

b. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; México.

c. Servicio de Neonatología, Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco; México.

Correspondencia:

Dr. Víctor M. Salinas-Torres: vm_salinas7@hotmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-12-2011

Aceptado: 2-3-2012

INTRODUCCIÓN

La asociación VACTERL es un trastorno complejo de malformaciones congénitas con 3-7 anomalías primarias de etiología desconocida que implica vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, riñones y extremidades (del inglés *limbs*); en ocasiones, se presenta hidrocefalia, que extiende el acrónimo a VACTERL-H.¹ Esta constelación de hallazgos esporádicos son conceptualizados como asociaciones no aleatorias, que se presentan en al menos dos individuos, las cuales ocurren al mismo tiempo con más frecuencia que lo esperado al azar, sin ser componentes de síndromes conocidos.²

Actualmente no existe un consenso para el diagnóstico con respecto a cuáles o qué combinación de las regiones anatómicas descritas implicadas constituye un diagnóstico certero. No obstante, la existencia de una anomalía en cada una de las tres regiones anatómicas participantes (extremidades, tórax y pelvis, parte inferior del abdomen) permite su definición y diagnóstico.^{1,2} Esta disparidad en los criterios diagnósticos dificulta cuantificar su incidencia, por lo que su frecuencia se estima en menos de 1:10 000 a 1:40 000 lactantes (aproximadamente <1-9/100 000 lactantes).^{3,4} Los pacientes con el síndrome VACTERL-H parecen formar un grupo distinto genéticamente y fenotípicamente,^{5,6} cuyo comportamiento en algunas familias es heredable de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, con anomalías variables, como atresia anal, anomalías en el rayo radial y genitales, así como alteraciones renales y cardíacas.^{7,8}

Otras malformaciones asociadas son: defectos de los arcos branquiales, hipoplasia de páncreas y agenesia de cuerpo calloso,⁶ agenesia del *septum pellucidum*.⁹ La etiología de la hidrocefalia también es variable; por un lado, la estenosis del acueducto parece ser la más frecuente, mientras que la malformación de Arnold Chiari y la ventriculomegalia representan otras causas.^{5,7,8}

El propósito de este informe es presentar un neonato con el síndrome VACTERL-H, al que se

asocian anomalías del arco branquial, dermoepidérmicas y del sistema nervioso, malformaciones previamente no descritas en esta entidad patológica.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de cuatro días de vida extrauterina, con diagnóstico de peso bajo para la edad gestacional, hidrocefalia congénita, microtia tipo 4 y polidactilia preaxial en mano derecha. Producto de un primer embarazo tras 37 semanas de gestación. El padre y la madre, de 20 años de edad, niegan consanguinidad, antecedentes patológicos y exposición a mutágenos o teratógenos, no existen familiares afectados. En el control prenatal, que fue referido como regular, no hubo complicaciones obstétricas, consistió en 9 visitas prenatales, con ingesta de ácido fólico y fumarato ferroso a partir del segundo mes de gestación. Se detectó hidrocefalia congénita por ecografía obstétrica durante el tercer trimestre del embarazo, motivo por el que se realizó parto por vía abdominal a las 37 semanas de gestación. Al nacimiento, el neonato presentó llanto y respiración espontánea; puntaje Apgar de 8-9 y puntaje Silverman-Anderson de 1. Al cuarto día de vida extrauterina la exploración física arrojó: frecuencia respiratoria 58 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca 130 latidos por minuto, temperatura 36,5°C, peso 2160 g (centil <10), talla 43 cm (centil

10), perímetro cefálico 43 cm (centil >90). Paciente activo, reactivo, reflejos de Moro, succión, prensión y búsqueda presentes; cráneo con fontanelas amplias normotensas, frente prominente, implantación de cabello posterior normal, implantación de cabello anterior con recesos frontales y distribución de vello en región fronto-ciliar y maxilar bilateralmente, cejas arqueadas pobladas, ojos isocóricos normales, reflejos pupilares y fondo de ojo normales, telecanto, hendiduras palpebrales horizontales, puente nasal ancho y bajo, nariz corta con narinas antevertidas, *filtrum* largo, cavidad oral con paladar alto y arqueado, labio superior e inferior delgados, micrognatia, agenesia de pabellones auriculares, agenesia de conductos auditivos externos (*Figura 1*), cuello sin alteración, tórax con teletelia, abdomen aparentemente normal, genitales fenotípicamente masculinos con testículos descendidos, ano permeable normal, extremidad superior derecha con polidactilia preaxial en mano derecha (*Figura 2A*), extremidad superior izquierda y extremidades inferiores sin alteraciones, columna vertebral con apéndice cutáneo en región sacro-coccígea (*Figura 2B*). La biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de función hepática y perfil TORCH arrojaron valores normales, mientras que las radiografías de columna vertebral revelaron hemivertebra en T3, T4 y T5 (*Figura 2C*). Por otro lado, la ecografía transfontanelar mostró hidro-

FIGURA 1. Rasgos craneofaciales del neonato (perfiles derecho e izquierdo) con macrocefalia, frente prominente, distribución de vello en región fronto-ciliar y maxilar bilateralmente, cejas arqueadas pobladas, hendiduras palpebrales horizontales, puente nasal ancho y bajo, nariz corta con narinas antevertidas, *filtrum* largo, labio superior e inferior delgados, micrognatia, agenesia de pabellones auriculares y agenesia de conductos auditivos externos.



cefalia comunicante, agenesia de cuerpo calloso, agenesia de *septum pellucidum* y holoprosencefalia lobular; estos datos fueron respaldados por la tomografía axial computada de cráneo que además demostró agenesia de pabellones auriculares y agenesia de conductos auditivos externos (Figura 3A y 3B). El ecocardiograma reveló una comunica-

ción interauricular y persistencia de conducto arterioso. La ecografía renal no mostró alteraciones. A pesar de que el neonato recibió tratamiento integral multidisciplinario intervencionista y farmacológico, falleció a los 10 días de vida extrauterina debido a un choque mixto refractario secundario a sepsis y a sus defectos cardíacos.

FIGURA 2. Otros datos clínicos y radiográficos evaluados en el neonato. A: polidactilia preaxial en mano derecha. B: apéndice cutáneo en región sacro-coccígea. C: hemivértebra en T3,T4 y T5.

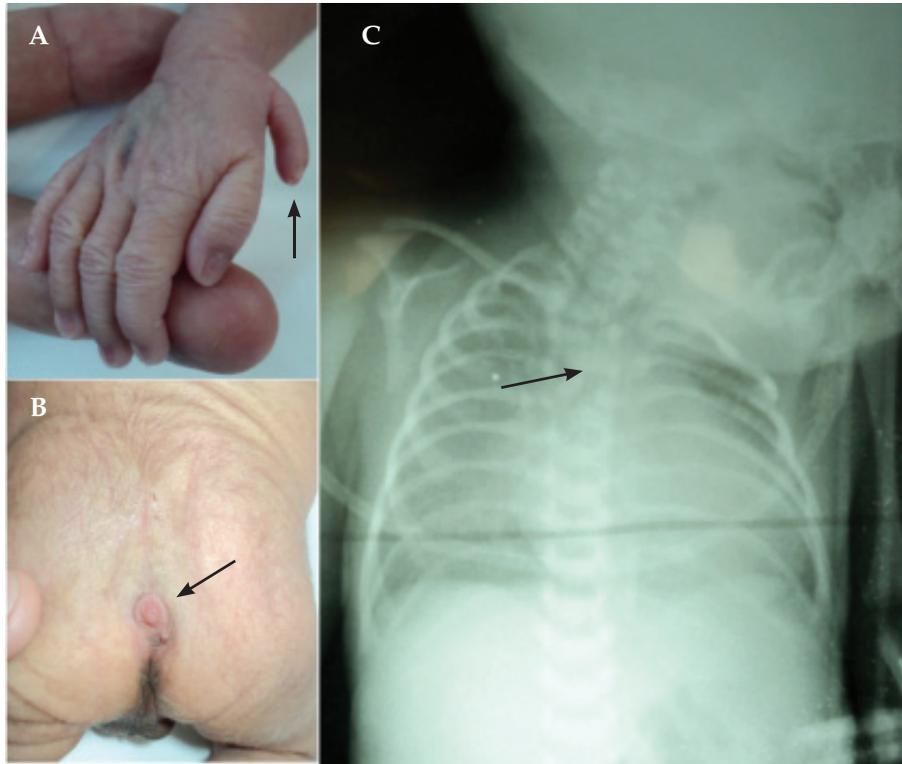
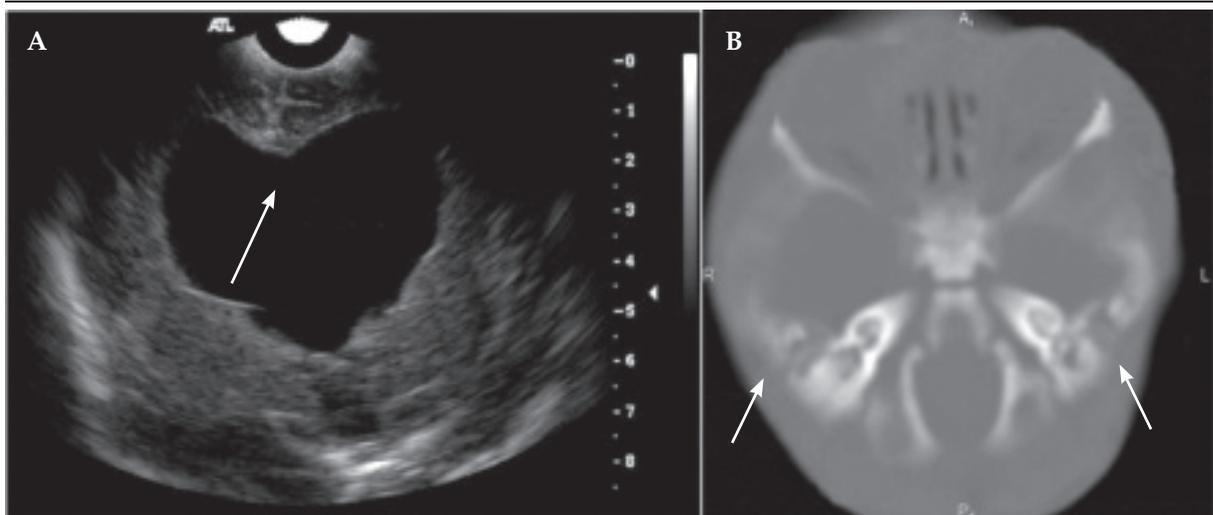


FIGURA 3. Ecografía transfontanelar (A) y tomografía axial computada de cráneo (B). A: corte coronal que muestra hidrocefalia comunicante, agenesia de cuerpo calloso, agenesia de *septum pellucidum* y holoprosencefalia lobular. B: corte coronal que revela agenesia de bilateral pabellones auriculares y de conductos auditivos externos.



DISCUSIÓN

Debido a que el neonato presentó anomalías vertebrales, cardíacas, polidactilia preaxial e hidrocefalia, se realizó el diagnóstico de síndrome VACTERL-H, acorde al requerimiento clínico de al menos tres características de los componentes para este diagnóstico, en ausencia de evidencia clínica o paraclínica que se superpusiera con dicha entidad patológica.¹⁴ En el diagnóstico diferencial del cuadro clínico aquí descrito se incluyeron las trisomías autosómicas de los cromosomas 13 y 18 (Tabla 1).^{10,11} Aunque no fue posible realizar el estudio citogenético, éste es importante ya que en los pacientes con el síndrome VACTERL-H, además de descartar alguna aberración cromosómica,¹² se ha relacionado con un aumento de rupturas cromosómicas espontáneas, sensibilidad a mitomi-

cina C y a diepoxibutano, eventos asociados con anemia de Fanconi.⁸ No obstante lo anterior, conforme a los datos clínicos aquí expuestos, como a la experiencia diagnóstica reportada en diversos estudios internacionales basados en la presencia de malformaciones congénitas,^{2,3} se logró, a través de los datos clínicos, el consenso diagnóstico propuesto, sin escatimar en el abordaje terapéutico requerido en este tipo de pacientes. A pesar de lo anterior, este niño no logró formar parte del 12% de aquellos que sobreviven al primer año de vida, período posnatal con un pronóstico pobre y cuya mortalidad es del 50-85%.¹² Por otra parte, en lo que respecta a otras anomalías agregadas en el síndrome VACTERL-H, Froster y cols., describieron, en dos hermanos, el síndrome VACTERL-H más anomalías del arco branquial, que incluían,

Tabla 1. Comparación de los signos existentes en el presente caso con las trisomías autosómicas de los cromosomas 13 y 18.

Signos	Caso índice	Trisomía 13	Trisomía 18
Cabeza	Macrocefalia, fontanelas amplias, frente prominente, telecanto, ojos normales, hendiduras palpebrales horizontales, paladar arqueado, micrognatia, agenesia de pabellones auriculares y conductos auditivos externos	Microcefalia con frente inclinada, fontanela y sutura sagital amplias, microftalmía, coloboma de iris, displasia retiniana, labio/paladar hendido, orejas con hélices anormales, micrognatia	Occipucio prominente, diámetro bifrontal estrecho, hendiduras palpebrales cortas, arco palatino estrecho, orejas dismórficas y de baja implantación, micrognatia
Sistema nervioso central	Hidrocefalia comunicante, agenesia de cuerpo calloso y <i>septum pellucidum</i> , holoprosencefalia lobular	Holoprosencefalia; hipoplasia de nervios óptico y olfatorio, cerebelo y del cuerpo calloso; hidrocefalia; mielomeningocele	Microgiria, hipoplasia cerebelosa y del cuerpo calloso, hidrocefalia, mielomeningocele
Corazón	Comunicación inter-auricular y persistencia de conducto arterioso	Comunicación inter-auricular y ventricular, persistencia de conducto arterioso, dextroposición	Comunicación inter-auricular y ventricular, persistencia de conducto arterioso
Tórax	Normal	Normal	Esternón corto, pezones pequeños
Sistema urinario	Normal	Hidronefrosis, riñón poliquístico, en herradura	Hidronefrosis, riñón poliquístico, ectópico, en herradura
Genitales	Normal	Criptorquidia, escroto anormal, útero bicorne, ovarios hipoplásicos	Criptorquidia, hipoplasia de labios, clítoris prominente
Año	Normal	Normal	Malposición o infundibuliforme
Manos y pies	Polidactilia preaxial, dedos, ortijos y uñas normales	Uñas estrechas e hiperconvexas, camptodactilia, polidactilia, prominencia del talón	Mano en garra, ausencia de pliegue distal en el meñique, hipoplasia de uñas, dedo gordo corto
Esqueleto	Hemivértebra en T3, T4 y T5	Aplasia radial, hipoplasia de pelvis, acetábulo aplanado, costillas delgadas	Aplasia radial, anomalías vertebrales y costales, <i>pectus excavatum</i>
Piel	Apéndice cutáneo en región sacro-coccígea	Hemangiomas capilares, piel laxa en región posterior del cuello	Redundante, hirsutismo en frente y espalda, cutis marmorata

malformación auricular bilateral con atresia del canal auditivo externo y microtia sin especificar el tipo, así como agenesia de cuerpo calloso,⁶ mientras que Herman y Siegel comunicaron la ausencia de *septum pellucidum*.⁹ La hidrocefalia como parte de este espectro malformativo es secundaria principalmente a la estenosis del acueducto de Silvio, la malformación de Arnold Chiari y a la ventriculomegalia.^{5,7,8} En este informe, el neonato, además de los componentes clínicos que permitieron definirlo dentro del síndrome VACTERL-H, presentó agenesia de pabellones auriculares, agenesia de conductos auditivos externos, apéndice cutáneo en región sacro-coccígea, hidrocefalia comunicante, agenesia de cuerpo calloso, agenesia de *septum pellucidum* y holoprosencefalia lobular (Figuras 1, 2B, 3A y 3B). En nuestro conocimiento, éste es el primer caso de un neonato con el síndrome VACTERL-H al que se asocian este tipo de anomalías del arco branquial, dermoepidérmicas y del sistema nervioso. En la mayoría de los casos, como en el aquí descrito, su herencia, no sigue las leyes mendelianas, sino que es de carácter esporádico; sin embargo, la aparición de varios casos en una misma familia sugiere una herencia de carácter autosómico o ligado al X.⁶⁻⁸ Hasta el momento, la patogenia consiste en una agresión mesodérmica durante la 4^{ta}-6^{ta} semanas del desarrollo embrionario, que condiciona diversas alteraciones tisulares que originan las manifestaciones clínicas descritas.¹³ Múltiples teratógenos pueden contribuir a esta alteración; los más reconocidos son la diabetes materna, la ingestión de hidantoína, fenitoína, estrógenos, progesterona y adriamicina durante la gestación o la exposición elevada al plomo;¹³⁻¹⁵ en el presente caso, no existió tal contribución. En conclusión, el fenotipo VACTERL-H ofrece un particular desafío de asesoramiento genético y diagnóstico al genetista clínico que, como lo demuestra la experiencia de distintos autores puede ser confuso.^{2,3} Según nuestra experiencia, esta presentación no sólo amplía el conocimiento del espectro de anomalías posibles en el síndrome VACTERL-H, sino que también puede ser útil para la identificación de este fenotipo heterogéneo. ■

BIBLIOGRAFIA

- Hall BD. VATER/VACTERL association. En: Cassidy SB, Allanson JE, eds. Management of genetic syndromes, New Jersey: John Wiley & Sons; 2010. Págs. 871-9.
- Kallen K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, et al. VATER non-random association of congenital malformations study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet* 2001;101(1):26-32.
- Botto LD, Houry MJ, Mastroiacovo P, Castilla EE, et al. The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: an international study. *Am J Med Genet* 1997;71(1):8-15.
- Solomon BD. VACTERL/VATER association. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:56.
- Reardon W, Zhou XP, Eng C. A novel germline mutation of the PTEN gene in a patient with macrocephaly, ventricular dilatation and features of VATER association. *J Med Genet* 2001;38(12):820-3.
- Froster JG, Wallner SJ, Reusche E, Schwinger E, et al. VACTERL with hydrocephalus and branchial arch defects: prenatal, clinical and autopsy findings in two brothers. *Am J Med Genet* 1996;62(2):169-72.
- Lomas FE, Dahlstrom JE, Ford JH. VACTERL with hydrocephalus: family with X-linked VACTERL-H. *Am J Med Genet* 1998;76(1):74-8.
- Holden ST, Cox JJ, Kesterton I, Thomas NS, et al. Fanconi anaemia complementation group B presenting as X linked VACTERL with hydrocephalus syndrome. *J Med Genet* 2006;43(9):750-4.
- Herman TE, Siegel MJ. VACTERL-H syndrome. *J Perinatol* 2002;22(6):496-8.
- Jones KL. Síndrome de la trisomía 13. En: Jones KL, ed. Patrones reconocibles de malformaciones humanas. 6^{ta} Ed. Barcelona: Elsevier; 2007. Págs. 18-21.
- Jones KL. Síndrome de la trisomía 18. En: Jones KL, ed. Patrones reconocibles de malformaciones humanas. 6^{ta} Ed. Barcelona: Elsevier; 2007. Págs. 13-7.
- Álvarez Caro F, Gómez Farpón A, Arias Llorente RP, Ibáñez Fernández MA, et al. Cuadro polimalformativo en un recién nacido. Asociación VACTERL con bazo supranumerario. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(6):577-92.
- Castori M, Rinaldi R, Capocaccia P, Roggini M, et al. VACTERL association and maternal diabetes: A possible causal relationship? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(3):169-72.
- Dawrant MJ, Giles S, Bannigan J, Puri P. Adriamycin produces a reproducible teratogenic model of vertebral, anal, cardiovascular, tracheal, esophageal, renal, and limb anomalies in the mouse. *J Pediatr Surg* 2007;42(10):1652-8.
- Levine F, Muenke M. VACTERL Association with high prenatal lead exposure: similarities to animal models of lead teratogenicity. *Pediatrics* 1991;87(3):390-2.