



Recibido: 05 de Julio 2023 / Aceptado: 21 de Agosto 2023 / Publicado: 24 de Agosto 2023

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación Original

CAPÍTULO 6

ASOCIACIÓN VACTERL

VACTERL ASSOCIATION

Barragán M., Ulloa G., Salas M., Paz L.
DOI: 10.55204/pmea.40.c110

María Isabel Barragán Gualpa 0009-0003-7593-5468 
Aprofe Hospital Dr. Paolo Marangoni, Calles Noguchi 1516 y Letamendi 602,
Guayaquil, Guayas, Ecuador
ma.isabel.barragan26@gmail.com

Gabriel Antonio Ulloa Naspud 0009-0003-1288-9644 
Odontomédica San Eduardo, Av. José Rodríguez Bonin y Calle 26A,
C.C San Eduardo-Shopping, Guayaquil, Guayas, Ecuador
gabrielulloa65@gmail.com

Melanie Corina Salas Moreira 0009-0001-8874-6098 
Medfam, Ciudadela El Recreo, 3ra Etapa, Duran, Guayas, Ecuador
melsalas9510@outlook.com

Lisette Carolina Paz Nicolalde 0009-0009-5564-2573 
Hospital Dispensario Madre Berenice, Guasmo Sur, Cooperativa Reyna del Quinche 2,
Mz. 4, Ximena, Guayaquil, Guayas, Ecuador
lcpn@outlook.es

Resumen

La asociación VACTERL es la denominación dada a un conjunto de anomalías que incluye al menos tres de las siguientes malformaciones congénitas en un mismo individuo: defectos vertebrales y en las extremidades, fístula traqueoesofágica, atresia anal, defectos cardíacos y anomalías renales. Su etiología sigue siendo en gran parte desconocida, probablemente por su heterogeneidad clínica y causal, por la naturaleza esporádica típica de la enfermedad, así como por las diversas características que la hacen similar a otras enfermedades. El manejo terapéutico es generalmente multidisciplinario y se enfoca en la corrección quirúrgica de las malformaciones congénitas detectadas en la etapa posnatal inmediata, a lo que continúa un seguimiento continuo y durante un tiempo prolongado de las complicaciones posquirúrgicas y de las secuelas de dichas anomalías. Si se consigue la resolución óptima mediante la cirugía, el pronóstico puede ser hasta cierto punto positivo; no obstante, cierto número de pacientes seguirá afectado a lo largo de toda la vida.

Palabras claves: asociación VACTERL, etiología, manejo terapéutico, corrección quirúrgica, complicaciones

Abstract

The VACTERL association is the name given to a group of anomalies that includes at least three of the following congenital malformations in the same individual: vertebral and limb defects, tracheoesophageal fistula, anal atresia, cardiac defects, and renal anomalies. Its etiology remains largely unknown, probably because of its clinical and causal heterogeneity, the typical sporadic nature of the disease, as well as the various

features that make it similar to other diseases. Therapeutic management is generally multidisciplinary and focuses on surgical correction of congenital malformations detected in the immediate postnatal stage, followed by continuous and prolonged follow-up of post-surgical complications and sequelae of these anomalies. If optimal resolution is achieved by surgery, the prognosis may be to some extent positive; however, a certain number of patients will remain affected throughout life.

Key words: VACTERL association, etiology, therapeutic management, surgical correction, complications

1. Asociación VACTERL

La asociación VACTERL (acrónimo que responde a las iniciales de los defectos que implica) se define como la coocurrencia de diferentes malformaciones congénitas que pueden incluir: anomalías vertebrales, defectos en las extremidades, fístula traqueoesofágica (ya sea con atresia esofágica o sin ella), atresia anal, defectos cardíacos, así como displasia radial y renal. Los criterios diagnósticos se basan en la ocurrencia de por lo menos tres de los defectos de nacimiento antes mencionados, sin que exista una explicación causal alternativa.

1.1. Epidemiología

Inicialmente se denominó asociación VATER. La primera descripción sobre esta condición se hizo a inicios de la década de 1970, como la coocurrencia no aleatoria de malformaciones congénitas que incluía: defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica con o sin atresia esofágica y displasia radial y renal.^(1,2)

Luego de las descripciones iniciales, se sugirió «V» para agrupar los defectos vasculares (incluida la arteria umbilical única); «A» para la atresia anal; «C» para las anomalías cardíacas; «TE» para la fístula traqueoesofágica; «R» para las malformaciones renales; y «L» para los defectos en las extremidades. Se agregaban así otras anomalías, de modo que el término «VACTERL» se convirtió en el descriptor más común, a pesar de la evidencia variable para la inclusión de malformaciones tales como las cardíacas o renales.^(3,4,5,6)

Se ha estimado que la prevalencia es de 1:10 000 a 1:40 000 nacidos vivos. La mayoría de los casos de esta afección aparece de forma esporádica, aunque se ha descrito la presentación familiar. Se ha propuesto la incidencia de factores genéticos, pero hasta ahora ninguna mutación de un solo gen o anomalía cromosómica se ha podido identificar como la causa unificadora.⁽⁷⁾

Las anomalías vertebrales, descritas en el 60-90 % de los pacientes con asociación VACTERL, pueden afectar cualquiera de las vértebras, involucrando una o varias de ellas, y puede variar en cuanto a nivel de severidad.⁽⁸⁾

Las malformaciones anorrectales, con frecuencia, se acompañan de anomalías genitourinarias, incluyendo las malformaciones complejas cloacales, y se reportan en 55-90 % de los individuos afectados. ⁽⁹⁾

Por otro lado, se han informado malformaciones cardíacas en un 40-80 % de los pacientes afectados, mientras que las diferentes variedades anatómicas de fistula traqueoesofágicas o atresia esofágica se presentan en el 50-80 % de los niños con asociación VACTERL. ⁽¹⁰⁾

Las anomalías renales, por su parte, que pueden acompañarse de malformaciones ureterales y genitourinarias, se han descrito en el 50-80 % de los pacientes afectados; en tanto que los defectos en las extremidades se han reportado en el 40-55% de las personas afectadas. ⁽¹¹⁾

De forma general, las anomalías vertebrales, la atresia anal y la fistula traqueoesofágica se incluyen como definitorias en al menos el 90 % de las series estudiadas; mientras que las malformaciones cardíacas, las anomalías renales y de las extremidades son características definitorias en menos del 90 %.

1.2. Etiología

La etiología de la asociación VACTERL sigue siendo en gran medida desconocida. Hay muchas razones para esto, incluyendo la probable heterogeneidad clínica y causal, la naturaleza esporádica típica de la enfermedad y las múltiples características que la hacen similar a otras condiciones. ⁽¹²⁾

El desarrollo de una embriopatogenia unificadora que englobe las principales malformaciones de la asociación VACTERL enfrenta importantes desafíos. Las malformaciones afectan cinco sistemas anatómicos diferentes: esquelético, gastrointestinal, respiratorio, cardíaco y genitourinario. Algunos de ellos son axiales y otros apendiculares.

Los sistemas de órganos afectados se desarrollan en diferentes etapas de la organogénesis. Las vértebras se desarrollan temprano entre los 23 y 32 días, en contraste con la formación de estructuras anorrectales, que ocurren más tarde —entre los 45 y 56 días—.

Con esta perspectiva, deben considerarse posibles explicaciones para tratar de entender por qué o cómo estas malformaciones coexisten de forma no aleatoria. Investigadores como Stevenson y Hunter sugirieron varias teorías como: la exposición a agentes teratogénicos durante toda la organogénesis, la influencia de una malformación

inaugural que perturba secundariamente el desarrollo de otras estructuras anatómicas, más conocida como secuencia o cascada de malformación, alteraciones de las vías moleculares o mutaciones de genes únicos que son críticos en la formación de múltiples sistemas anatómicos y alteraciones generales en el proceso de desarrollo, lo cual resulta esencial para todos los sistemas afectados.⁽¹³⁾

La mayor parte de los casos de asociación VACTERL son esporádicos en un 90 % y se relacionan con tasas elevadas de discordancia en pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos lo que sugiere que el impacto de la genética de la línea germinal es menor en el mayor número de los casos.

Los reportes de casos de familiares verdaderos con asociación VACTERL (≥ 3 características componentes) son raros; sin embargo, sus prevalencias únicas en familiares de pacientes con asociación VACTERL es de un 10 %, lo que sugiere una etiología genética hasta cierto punto. La delección de genes en la vía Sonic hedgehog (por ejemplo, SHH, GLI, y HOXD13) modelado en ratones imita muchas de las mismas malformaciones que se encuentran en la asociación VACTERL.^(14, 15, 16, 17)

Sin embargo, solo las mutaciones de HOXD13 y FOXF1 se han informado en humanos con esta afección, mientras que mutaciones SHH y GLI2 se asocian con holoprosencefalia. Además, se han reportado mutaciones en ZIC3 en varios casos.⁽¹⁸⁾

Brosens y colaboradores informaron variaciones del número de copias (CNV), en los cromosomas 8q24.3 (GLI4) y 17q23 (TBX2/TBX4).^(19,20,21,22)

También se han asociados algunos casos con disfunción mitocondrial y hasta la fecha, la única causa medioambiental de la asociación VACTERL en humanos es la diabetes mellitus materna. Sin embargo, los modelos de roedores expuestos a la adriamicina expresan muchas características similares que respaldan la influencia de exposiciones teratogénicas. A diferencia de esta asociación, la etiología en los casos con hidrocefalia está bien establecida y se asocia con anemia de Fanconi (mutaciones tanto recesivas como ligadas al cromosoma X).^(23, 24)

Otros síndromes, con etiología genética conocida, que ocasionalmente comparten características tanto con la asociación VACTERL como con el síndrome MRKH también deben considerarse en la valoración de estos pacientes. Estos síndromes incluyen principalmente a: Townes–Brocks (SALL1), CHARGE (CHD7), Fraser (FRAS1) y síndromes de DiGeorge (del22q11).^(25, 26,27,28,29)

En la actualidad, se ha acogido un modelo que proporciona una justificación

teórica para VACTERL como un trastorno distinto, aunque variable, con una causa específica y una patogenia definida, en lugar de un trastorno empírico o conjunto estadístico de resultados. Este modelo concede también mayor importancia a la aneuploidía del mosaico mitótico en la génesis de resultados adversos del embarazo, con relación a lo que se sugirió anteriormente.

Si bien los errores mitóticos causan con frecuencia clones aneuploides poco después de la concepción, a menudo los embriones se normalizan a medida que los clones son rápidamente eliminados. Aunque la eliminación de clones se considera generalmente como un proceso benigno, la evidencia sugiere que constituye la causa principal de la asociación VACTERL y, posiblemente, resulta en otros efectos adversos.⁽³⁰⁾

La interrupción del desarrollo relacionada con la eliminación de clones en ubicaciones específicas se utiliza como base de un modelo teórico integral de asociación VACTERL, que también justifica los efectos de la aneuploidía del mosaico mitótico. En el caso de esta asociación, el modelo explica orígenes temporales y espaciales aleatorios durante un marco de tiempo limitado y grupos superpuestos de anomalías de componentes.⁽³¹⁾

Apoya que los efectos del desarrollo temprano involucran la determinación de la etapa, donde la posición en el campo de un morfógeno específico controla en qué célula se convertirá y dónde se ubicará. Las propiedades de desarrollo relacionadas con la determinación también crean vulnerabilidades específicas para los defectos de línea media y distal, estos últimos explicarían exclusivamente los defectos radiales y tibiales con duplicaciones y deficiencias.⁽³²⁾

El modelo también admite anomalías aisladas como parte de la asociación y, para la aneuploidía mitótica en mosaico, indica que la eliminación del clon está cerca de completarse en el momento de la determinación de la extremidad inferior. Aunque la eliminación de clones en mosaico puede causar otros defectos, las ocurrencias en diferentes campos de desarrollo los separan de las anomalías de VACTERL.

La eliminación de clones también puede estar relacionada con los riesgos de una sola arteria umbilical y con los resultados adversos no estructurales del embarazo tales como pérdidas, prematuridad y retrasos en el crecimiento; mientras que la escasez de letalidad de clones en no humanos explica la rareza de la asociación y el fenómeno de arterias umbilicales individuales en animales.

2. Enfoque diagnóstico

Se basa en la evaluación de cada característica de manera individual, aunque muchas pruebas pueden ser relevantes para más de un sistema de órganos. Después de la identificación de las características de los componentes, se procede a la elaboración de la estrategia terapéutica que dependerá en gran medida del tipo y la gravedad de la malformación identificada y, por lo tanto, puede variar ampliamente.

2.1. Anomalías vertebrales

Los defectos vertebrales típicos comprenden anomalías de segmentación como hemivértebras, fusiones vertebrales, vértebras supernumerarias o ausentes y vértebras displásicas en forma de mariposa o en cuña. Es común que aparezcan acompañadas de anomalías costales, pero estas pueden aparecer solas sin cambios vertebrales.

También se asocian a curvaturas espinales anormales, debido a la coexistencia de las anomalías costovertebrales subyacentes. En este sentido la aparición de signos clínicos de escoliosis puede ser el primer signo cuando se sospecha la asociación con VACTERL.⁽³³⁾

Además de las anomalías vertebrales francas, puede presentarse médula espinal anclada, especialmente en aquellos pacientes con características caudales como las malformaciones anorrectales y/o anomalías urogenitales.

La médula espinal anclada puede coexistir con anomalías como el *filum* terminal o los lipomas del cono medular, quistes endimarios intramedulares, meningomielocelo y siringohidromielia. Puede causar una morbilidad significativa al afectar la función neurológica, incluyendo los efectos relacionados con la continencia.⁽³⁴⁾

La detección de los signos de afecciones de la médula espinal relacionados con la médula anclada y/u otras anomalías vertebrales, requiere de un examen neurológico y muscular periférico exhaustivo, que incluya evaluar los reflejos tendinosos profundos y primitivos del tono muscular (incluido el rectal) y la respuesta al estímulo táctil.

Las radiografías iniciales para detectar las anomalías vertebrales deben incluir vistas sacras para permitir la inferencia del grado de regresión caudal, mediante el cálculo del índice radio sacro, de manera que pueda informar el pronóstico relacionado con la continencia fecal.

La utilización de imágenes adicionales como las obtenidas mediante la resonancia magnética o la tomografía computarizada tridimensional puede ser necesaria para delinear las malformaciones complejas, aunque debe considerarse el riesgo de

exposición a radiación y sedación necesarias para la realización de estos procedimientos.

Las imágenes para detectar la presencia de una médula espinal anclada también deben ser parte del trabajo inicial. La resonancia magnética nuclear (RMN) es la modalidad de estudio que muestra mayor sensibilidad, pero la ecografía se considera una herramienta de detección adecuada y tiene la ventaja de estar fácilmente disponible, ser eficiente, asequible y de evitar la sedación. Debido a la ventaja de la ecografía, la resonancia magnética puede reservarse para pacientes con anomalías espinales inferiores identificadas por rayos X.

La elección entre la RMN y la ecografía también puede verse influenciada por la disponibilidad, el costo y el momento de la prueba. En general, la ecografía para evaluar el cordón anclado se puede realizar hasta aproximadamente tres meses de edad.

2.2. Malformación anorrectal

Generalmente se diagnostica mientras se examina la zona perineal del recién nacido; cabe acotar que los hallazgos van a depender del tipo de malformación que tenga el paciente y del sexo. Entre las señales de alarma que ayudan a realizar tal diagnóstico pueden mencionarse: meconio por vagina, fecaluria, así como los hallazgos físicos asociados a las malformaciones que presenta.

En lo que respecta a las alteraciones genitourinarias, puede encontrarse una masa abdominal si la paciente presenta hidrocolpos o un orificio común cuando la malformación compleja cloacal se hace evidente. ⁽³⁵⁾

Al momento del examen físico rutinario, muchas veces se descubre un ano imperforado completo en el período posnatal inmediato; sin embargo, otras variantes anatómicas tales como la estenosis anal o la atresia rectal pueden parecer anatómicamente normales en el examen inicial y más tarde presentarse clínicamente con signos de obstrucción. ⁽³⁶⁾

Con una radiografía simple lateral, colocando al paciente en posición prono, con la pelvis elevada (por 3 minutos), luego de al menos 18-24 horas de vida, se puede constatar el bolsón rectal y su proximidad a la piel perineal, lo cual puede orientar hacia el tratamiento neonatal en cuanto a la elección entre anorrectoplastia o colostomía. Debe indicarse, además, una ecografía abdominal para evaluar las anomalías genitourinarias acompañantes.

2.3. Fistula traqueoesofágica y/o atresia esofágica

Varios subtipos de fistula traqueoesofágica (TEF, por sus siglas en inglés)

pueden presentarse con o sin atresia esofágica. En general, la TEF ocurre en aproximadamente 50-80 % de los pacientes. Los primeros signos incluyen polihidramnios o ausencia de burbujas gástricas, los que pueden ser reconocidos prenatalmente.⁽³⁷⁾

En la etapa posnatal, es común constatar imposibilidad para pasar sondas nasogástricas inmediatamente después del parto, o asfixia al tragar, así como neumonitis a repetición por broncoaspiración. Además, pueden coexistir otras anomalías pulmonares; estas pueden compartir una causa anatómica estructural común con la TEF y/o anomalías cardíacas.

Los elementos clínicos pueden ser respaldados por pistas diagnósticas radiológicas, como el enrollamiento de la sonda nasogástrica o una burbuja gástrica ausente en la radiografía. Estas radiografías deben realizarse con la sonda en su lugar, incluso si se encuentra resistencia al colocarlo, para ayudar a mostrar la ubicación del defecto.

Rara vez se requieren imágenes adicionales, como estudios contrastados, a menos que exista una clara indicación relacionada con la presentación del paciente o el historial médico. El ecocardiograma puede evaluar defectos cardíacos y de los grandes vasos en aras de la planificación para la reparación quirúrgica.^(38, 39)

Es de destacar que el diagnóstico de TEF tipo H puede ser difícil, ya que hay una colocación normal de la sonda y presencia de burbuja gástrica, y el bebé puede presentar asfixia/dificultades respiratorias y durante la alimentación. En este caso, se puede realizar un estudio endoscópico de la vía aérea o una broncoscopia.

2.4. Anomalías renales

Puede aparecer una amplia gama de anomalías renales, las cuales pueden incluir insuficiencia renal unilateral, agenesia, o bilateral en casos de mayor complejidad, riñón en herradura, y riñones quísticos y/o displásicos; a veces acompañadas de anomalías ureterales y genitourinarias.⁽⁴⁰⁾

Además de la ecografía renal inicial, se pueden realizar pruebas adicionales como cistouretrograma miccional, ultrasonografías seriadas y estudios de la función renal, en especial cuando existe evidencia de manifestaciones de reflujo vesicoureteral y sospecha de otras anomalías genitoruinarias.^(41,42)

2.5. Anomalías Cardíacas

En los pacientes con asociación VACTERL, son frecuentes los defectos estructurales del corazón, y estos pueden incluir desde anomalías estructurales severas

incompatibles con la vida o que requieran de cirugía desafiante en varias etapas, hasta defectos anatómicos sutiles que pueden ser luego detectados en la edad adulta y que no se espera que causen ningún problema médico.

La categoría de defectos cardíacos plantea otro punto importante que podría ser aplicado a la asociación VACTERL de manera más general: ciertas variantes aisladas como el conducto arterioso permeable o el foramen oval permeable deben considerarse un hallazgo normal basado en la edad, en lugar de un componente de la asociación VACTERL, por lo que debe tenerse cuidado de no aplicar de manera descuidada los criterios diagnósticos.⁽⁴³⁾

El ecocardiograma transtorácico puede detectar y caracterizar una gran variedad de malformaciones cardíacas, y un electrocardiograma puede identificar perturbaciones eléctricas no detectadas por ecocardiograma.

Dependiendo de los resultados del ecocardiograma, puede ser necesario utilizar técnicas adicionales como la resonancia magnética cardíaca. Si se planean intervenciones quirúrgicas, está indicada la delineación cuidadosa de cualquier anomalía vascular acompañante con ecografía Doppler del área afectada y, en casos complejos, se debe realizar estudios como la angiografía por RMN.⁽⁴⁴⁾

2.6. Anomalías de las extremidades

También, se han informado anomalías en las extremidades en un 40-50 % de los pacientes con asociación VACTERL. Se definen usualmente como anomalías radiales (aplasia/hipoplasia del pulgar y otras). Cabe destacar que en ocasiones se le atribuyen de manera errónea a la asociación VACTERL malformaciones tales como la polidactilia, entre otras de miembros inferiores.⁽⁴⁵⁾

La evaluación general debe considerar la presencia de las malformaciones que afectan a cualquiera de las extremidades, además de anomalías radiales aisladas. Si se sospechan o detectan, pueden realizarse estudios radiológicos.

3. Diagnostico

3.1. Diagnóstico prenatal

Al igual que muchas otras malformaciones congénitas, la capacidad para detectar las características de la asociación VACTERL prenatalmente, ya sea a través de ultrasonido o mediante métodos más sofisticados como el ecocardiograma prenatal o la resonancia magnética, depende de la habilidad y la experiencia del médico a cargo.

En ocasiones ciertas características de la asociación VACTERL, como la atresia anal y la fistula traqueoesofágica, no han sido detectadas antes del parto, incluso con imágenes prenatales frecuentes y cuidadosas. Lamentablemente, esto puede ser angustiante para los familiares del paciente, especialmente porque tales malformaciones pueden estar asociadas a una morbilidad y mortalidad significativas.

No obstante, existen ciertos hallazgos de la ecografía prenatal que pueden sugerir estas anomalías, como polihidramnios por incapacidad fetal para tragar líquido amniótico, ausencia de la burbuja gástrica debido a una fistula traqueoesofágica, así como un colon dilatado debido a ano imperforado. En ocasiones, también se detectan otros tipos de malformaciones vertebrales, así como anomalías cardíacas, renales y de las extremidades.

Es importante apuntar que el descubrimiento de una arteria umbilical única puede ser la primera pista para diagnóstico y debe llevar a un examen prenatal cuidadoso para las características de la asociación VACTERL, así como para otras anomalías congénitas. ⁽⁴⁶⁾

3.2. Diagnóstico definitivo

El diagnóstico de la asociación VACTERL es eminentemente clínico, tomando en cuenta la presencia de las malformaciones congénitas descritas anteriormente. Los requisitos para el diagnóstico varían entre los investigadores, pero, de forma general, el consenso internacional refleja la presencia de por lo menos tres características componentes para el diagnóstico, sin evidencia clínica o de laboratorio de una de las muchas condiciones similares, debido a que el diagnóstico diferencial es relativamente amplio.

Es importante considerar que aquellos pacientes con cualquier característica de dos de los componentes de esta asociación, especialmente fistula traqueoesofágica o malformación anorrectal, tienen alta probabilidad de tener anomalías adicionales de tipo VACTERL. Estas últimas pueden ser difíciles de detectar sin que se tenga un alto índice de sospecha y sin que se realicen exámenes específicos.

3.3. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la asociación VACTERL es amplio, e incluye una serie de condiciones para las cuales las pruebas genéticas están disponibles. Con frecuencia, sospechas sutiles en un examen físico cuidadoso y los antecedentes familiares pueden ayudar a reducir qué condiciones son más probables en un paciente con indicios de asociación VACTERL.

Para esto, es importante tener en cuenta las características que esta asociación comparte con los síndromes que puedan diferenciarse durante la evaluación diagnóstica. Deben indicarse pruebas para buscar cuidadosamente ciertas particularidades que no son típicas de asociación VACTERL, como malformaciones cerebrales, anomalías oftalmológicas y deficiencias auditivas.⁽⁴⁷⁾

El síndrome de Alagille puede compartir con esta afección anomalías vertebrales, cardíacas y, en menor proporción, renales; sin embargo, se distingue de la asociación VACTERL por la presencia de disminución del número de conductos biliares y colestasis, anomalías oftalmológicas como el embriotoxon posterior, anomalías neurológicas y la apariencia facial característica (frente ancha y prominente, ojos hundidos, y una barbilla pequeña y puntiaguda. Se relaciona con mutaciones heterocigóticas en los genes JAG1 y MUESCA2.⁽⁴⁸⁾

Por su parte, el síndrome de Baller-Gerold puede coincidir con esta condición en cuanto a anomalías radiales y anales, estas últimas con menor frecuencia; pero, la distinguen la craneosinostosis y las anomalías cutáneas. Se relaciona con mutaciones heterocigóticas en el gen RECQL4.⁽⁴⁹⁾

El síndrome CHARGE también puede asemejarse a la asociación VACTERL en lo que se refiere a malformaciones cardíacas, anomalías genitourinarias y fístula traqueoesofágica; no obstante, lo diferencian elementos como: colobomas, atresia de coanas y deterioro del crecimiento y desarrollo neurocognitivo, así como anomalías del oído, craneales, disfunción nerviosa y rasgos faciales característicos. Se relaciona con mutaciones heterocigóticas en el gen CHD7.⁽⁵⁰⁾

Por otro lado, el síndrome de Currarino puede compartir con la afección que nos ocupa malformaciones sacras y anorrectales; pero, se caracteriza por la presencia de una tumoración presacra. Se relaciona con mutaciones heterocigóticas/deleciones del gen HLXB9.⁽⁵¹⁾

Asimismo, el síndrome de delección 22q11.2, también conocido como síndrome de DiGeorge o velocardiofacial, puede confundir con la asociación VACTERL debido principalmente a malformaciones cardíacas y renales; sin embargo, este se reconoce por hipocalcemia, anomalías palatinas, dificultades del aprendizaje, disfunción neuropsiquiátrica y alteraciones faciales. Se relaciona con delección de una copia del cromosoma 22q11.2.⁽⁵²⁾

La Anemia de Fanconi, curiosamente, presenta casi todas las características de la

asociación VACTERL, dentro de la cuales las anomalías radiales se consideran un elemento clave. La diferencia está en las anomalías hematológicas y pigmentarias. Tiene un patrón de herencia autosómica recesiva asociada a mutaciones en múltiples genes.⁽⁵³⁾

El Síndrome de Feingold también puede parecerse a esta afección por la atresia gastrointestinal, defectos cardíacos y anomalías renales; pero presenta otras particularidades: braquimesofalangia, sindactilia del dedo del pie, microcefalia, deterioro cognitivo y apariencia facial característica. Se relaciona con mutaciones heterocigóticas en el gen MYCN.⁽⁵⁴⁾

Además, el Síndrome de Fryns muestra similitud con la asociación VACTERL en lo que se refiere a malformaciones gastrointestinales, defectos cardíacos y anomalías genitourinarias; no obstante, lo distinguen otros elementos tales como la presencia de defectos diafragmáticos, el deterioro neurocognitivo y el aspecto facial característico. No se conoce una causa unificadora, pero se ha relacionado con aberraciones cromosómicas repetitivas, las cuales incluyen microdeleciones que afectan a las bandas cromosómicas 15q26.2 y 8p23.1.⁽⁵⁵⁾

De la misma manera, el síndrome de Holt-Oram puede incluir malformaciones cardíacas y de las extremidades; lo que lo hace distinto de la asociación VACTERL es la enfermedad de la conducción cardíaca. Se relaciona con mutaciones heterocigóticas en el gen TBX5.⁽⁵⁶⁾

Igualmente, el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster Hauser tipo II de etiología heterogénea puede mostrar anomalías vertebrales, renales, cardíacas y anorrectales; pero lo diferencian la agenesia uterina y de los dos tercios superiores de la vagina, y puede aparecer, además, sindactilia y pérdida auditiva.⁽⁵⁷⁾

También, el Síndrome óculo-aurículo-vertebral de etiología heterogénea puede hacer pensar en asociación VACTERL debido a la presencia de anomalías vertebrales, cardíacas, urogenitales y de los miembros; mas, hay elementos por los que puede diferenciarse de ella, como las anomalías del oído (microtia), la microsomía hemifacial, las hendiduras faciales y el deterioro neurocognitivo.⁽⁵⁸⁾

Del mismo modo, si bien el síndrome de Opitz G/BBB puede compartir con esta condición la presencia de anomalías anales, defectos cardíacos, y fístula traqueoesofágica, lo particularizan la presencia de hipertelorismo, hipospadias y la sindactilia. Este consiste en una malformación congénita de la línea media, ligada al

cromosoma X. ⁽⁵⁹⁾

El síndrome de Pallister-Hall, asimismo, puede parecer asociación VACTERL si se tienen en cuenta las malformaciones anorrectales, renales y de las extremidades; lo diferente aquí es la presencia de polidactilia postaxial y la aparición de hamartoma hipotalámico, epiglotis bífida e hipoplasia ungueal. Se asocia con mutaciones heterocigóticas en el gen GLI3. ⁽⁶⁰⁾

De igual forma, el síndrome de Townes-Brocks, tal como la condición que acá tratamos, puede incluir anomalías anorrectales, renales, cardíacas y del dedo pulgar; aunque puede distinguirse por la presencia de oídos displásicos y la hipoacusia. Se asocia a herencia autosómica dominante y mutaciones heterocigóticas en el gen SALL1. ^(61, 62)

Para concluir con este orden de ideas, el síndrome VACTERL-H puede compartir con la asociación VACTERL todas las características de sus componentes principales; no obstante, su particularidad es la presencia de hidrocefalia. Se asocia a mutaciones heterocigóticas en el gen PTEN y mutaciones hemicigóticas en el gen ZIC3. ⁽⁶³⁾

4. Tratamiento

El manejo de pacientes con asociación VACTERL puede ser complejo, por lo que se debe individualizar los matices al tratar los problemas relacionados con cada característica del componente.

En general, la gestión terapéutica de los pacientes afectados puede dividirse en dos etapas fundamentales. En primer lugar, se tratan aquellas condiciones que son incompatibles con la vida, como malformaciones cardíacas severas, malformaciones anorrectales y la fistula traqueoesofágica, las que casi siempre necesitan de cirugía en el período neonatal inmediato o tan pronto como las circunstancias lo permitan. ⁽⁶⁴⁾

En segundo lugar, se abordan las malformaciones congénitas asociadas, las cuales pueden provocar secuelas a largo plazo y que, por tanto, requieren evaluación y seguimiento multidisciplinario para evitar las repercusiones y las complicaciones postoperatorias que pueden afectar la calidad de vida de estos pacientes.

En el caso de la malformación anorrectal, el momento y el enfoque quirúrgico pueden diferir drásticamente según el cuadro clínico de presentación, la variedad anatómica y la presencia de malformaciones asociadas, principalmente las del aparato genitourinario. Generalmente, se hace un tratamiento por etapas: Al inicio, se realiza

una colostomía derivativa inmediata; luego, una anorrectoplastia sagital posterior.

En el periodo preoperatorio, los líquidos y la nutrición deben administrarse por vía intravenosa, y se debe colocar una sonda nasogástrica u orogástrica para mantener el estómago descomprimido y, de esta forma, disminuir el riesgo de vómitos y aspiración relacionado con la administración de ellos.

Detectar de manera precoz las anomalías mencionadas es fundamental para la prevención de infecciones del tracto urinario y la preservación de la función renal.

Las malformaciones cardíacas van desde aquellas consideradas sutiles, incluidas las vasculares, que pueden no ser clínicamente significativas, a otras más complejas, que requieren múltiples intervenciones médicas y quirúrgicas a largo plazo, en dependencia del tipo específico de defecto congénito.⁽⁶⁵⁾

Cabe destacar que las anomalías cardíacas congénitas leves o graves, como las que se producen en la asociación VACTERL, pueden afectar el plan de atención integral general y, en particular, el anestésico y el quirúrgico, ya que puede existir el riesgo de que se desarrollen arritmias supraventriculares y ventriculares.

En cuanto a la fístula traqueoesofágica, esta generalmente demanda cirugía en los primeros días que siguen al nacimiento y casi siempre se repara en una intervención única; aunque, las complicaciones posteriores, como la recurrencia de la fístula, la enfermedad reactiva de las vías respiratorias y el reflujo gastroesofágico pueden requerir otros procedimientos adicionales.

Las malformaciones costovertebrales congénitas, por otro lado, pueden requerir seguimiento ortopédico y, en algunos casos, la realización de intervenciones quirúrgicas, cuya reparación se indica a edades lo más tempranas posibles, en relación con el procedimiento específico a realizar. La detección temprana del cordón medular anclado permite llevar a cabo una cirugía oportuna, que ha mostrado resultados beneficiosos significativos, si bien estos pueden diferir en los pacientes sintomáticos si se comparan con los de los asintomáticos.

El diagnóstico y manejo tempranos pueden preservar la función a través de la prevención de infección y manejo del reflujo vesicoureteral (RVU). La optimización adecuada del vaciamiento de la vejiga es especialmente importante en la hidronefrosis obstructiva. Eventualmente, puede ser necesario un trasplante renal, en aquellas malformaciones graves que comprometan la función renal.⁽⁶⁶⁾

En el caso de las anomalías de las extremidades, su identificación puede ayudar

en la planificación de intervenciones, la terapia de rehabilitación y la eventual cirugía en los pacientes que lo necesiten. ⁽⁶⁷⁾

Los niños con hidrocefalia requieren de intervenciones quirúrgicas derivativas que pueden mejorar los resultados, incluyendo aquellos relacionados con las secuelas del neurodesarrollo. ⁽⁶⁸⁾

Uno de los aspectos más importantes en el manejo de pacientes con la asociación VACTERL es reconocer que en algunos las malformaciones congénitas pueden ser sutiles, pero médicamente importantes, como las anomalías vertebrales que pueden resultar en dolor de espalda severo más tarde en la vida, o las renales que pueden predisponer a infecciones, nefrolitiasis y disminución de la función renal.

Los profesionales encargados de la atención médico-quirúrgica deben concebir un plan terapéutico integral y multidisciplinario que facilite un seguimiento a largo plazo.

5. Pronóstico

Con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y los avances en las instalaciones neonatales y posquirúrgicas especializadas, el diagnóstico de la asociación VACTERL arroja un mejor pronóstico en la actualidad. Sin embargo, incluso con correcciones quirúrgicas óptimas de malformaciones tales como anomalías cardíacas, fistula traqueoesofágica y anomalías de las extremidades, los pacientes pueden enfrentar desafíos médicos considerables durante toda la vida. ^(69, 70)

6. Complicaciones

Las complicaciones pueden estar relacionadas con el periodo postoperatorio a mediano o largo plazo.

Debe señalarse que las malformaciones anorrectales ameritan consideraciones especiales. En términos de resultado funcional, existe una amplia variabilidad. Sin embargo, la remisión a un centro altamente experimentado con un equipo coordinado y multidisciplinario puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes, principalmente con la incontinencia postoperatoria que puede acontecer en este tipo específico de anomalías.

A pesar de la morbilidad significativa asociada con el componente malformaciones congénitas, también es importante tener en cuenta que los pacientes con asociación VACTERL no suelen mostrar deterioro a nivel neurocognitivo.

En los pacientes con anomalías vertebrales pueden aparecer escoliosis inicial o

progresiva, la médula anclada, la siringomielia, el dolor de espalda y la osteoartritis.

Aquellos con malformaciones anorrectales pueden presentar las complicaciones de la obstrucción intestinal y posteriormente incontinencia, estreñimiento, otras dismotilidades y disfunción sexual.

Las malformaciones cardíacas pueden comprometer la función cardiopulmonar y ocasionar arritmias.

Por su parte, la fistula traqueoesofágica puede ocasionar incapacidad para alimentarse, compromiso respiratorio y neumonía. A largo plazo pueden desarrollar también reflujo gastroesofágico y mayor riesgo de cánceres gastroesofágicos por la metaplasia de Barret.

Las anomalías renales pueden traer consigo reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, e infecciones del tracto urinario. Además, eventualmente pueden aparecer nefrolitiasis y alteraciones de la función renal.

Finalmente, las malformaciones de los miembros pueden provocar deterioro funcional.

7. Conclusiones

La asociación VACTERL es una condición de heterogeneidad causal, que comprende malformaciones congénitas multisistémicas y que ocasiona graves discapacidades físicas en los pacientes afectados. El manejo terapéutico es generalmente multidisciplinario y se centra en corregir mediante cirugía los defectos congénitos específicos en la etapa posnatal inmediata, a lo que continúa un seguimiento a largo plazo de las complicaciones posquirúrgicas y de las secuelas resultantes de las anomalías congénitas. Si se logra la corrección quirúrgica óptima, el pronóstico puede ser hasta cierto punto positivo, aunque cierto número de pacientes seguirá afectado a lo largo de la vida.

Referencias Bibliográficas

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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4681850>
2. Temtamy SA, Miller JD. Extending the scope of the VATER association: definition of the VATER syndrome. J Pediatr. 1974; 85:345–9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4372554>
3. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6835768>
4. Czeizel A, Ludanyi I. An aetiological study of the VACTERL-association. *Eur J Pediatr*. 1985; 144:331–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4076249>
 5. Rittler M, Paz JE, Castilla EE. VACTERL association, epidemiologic definition and delineation. *Am J Med Genet*. 1996; 63:529–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8826430>
 6. Kallen K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Kallen B. VATER non-random association of congenital malformations: study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet*. 2001; 101:26–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11343333>
 7. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data [Internet]. Paris: Orphanet; 2022. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
 8. Cunningham ME, Charles G, Boachie-Adje O. Posterior vertebral column resection for VATER/ VACTERL associated spinal deformity: a case report. *HSS J*. 2007; 3:71–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18751773>
 9. Moore SW. Associations of anorectal malformations and related syndromes. *Pediatr Surg Int*. 2013 Jul;29(7):665–76. doi: 10.1007/s00383-013-3306-8. Epub 2013 Apr 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568541>
 10. Spitz L. Oesophageal atresia treatment: a 21st-century perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52 (Suppl 1):S12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499034>
 11. Koo BN, Hong JY, Song HT, Kim JM, Kil HK. Ultrasonography reveals a high prevalence of lower spinal dysraphism in children with urogenital anomalies. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56:624–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22338610>
 12. Solomon BD. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. *American Journal of Medical genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*. 2018 Dec; 178(4): 440–446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580478>
 13. Stevenson RE, Hunter AG. Considering the Embryopathogenesis of VACTERL Association. *Mol Syndromol*. 2013 Feb;4(1-2):7–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23653571>
 14. Zhang R, Marsch F, Kause F, Degenhardt F, Schmiedeke E, Märzheuser S, et al. Array-based molecular karyotyping in 115 VATER/VACTERL and VATER/VACTERL-like patients identifies disease-causing copy number variations. *Birth Defects Res*. 2017 Jul 17;109(13):1063–1069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605140>
 15. Marchuk DS, Crooks K, Strande N, Kaiser-Rogers K, Milko LV, Brandt A, et al. Increasing the diagnostic yield of exome sequencing by copy number variant analysis. *PLoS One*. 2018 Dec 17;13(12):e0209185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30557390>
 16. Kause F, Zhang R, Ludwig M, Schmiedeke E, Rissmann A, Thiele H, et al.

- HSPA6: A new autosomal recessive candidate gene for the VATER/VACTERL malformation spectrum. *Birth Defects Res.* 2019 Jun 1;111(10):591-597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887706>
17. Hilger A, Schramm C, Draaken M, Mughal SS, Dworschak G, Bartels E, et al. Familial occurrence of the VATER/VACTERL association. *Pediatr Surg Int.* 2012 Jul;28(7):725-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422375>
18. Choinitzki V, Zwink N, Bartels E, Baudisch F, Boemers TM, Hölscher A, et al. Second study on the recurrence risk of isolated esophageal atresia with or without trachea-esophageal fistula among first-degree relatives: no evidence for increased risk of recurrence of EA/TEF or for malformations of the VATER/VACTERL association spectrum. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013 Dec;97(12):786-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307608>
19. Brosens E, Eussen H, van Bever Y, van der Helm RM, Ijsselstijn H, Zaveri HP, et al. VACTERL Association Etiology: The Impact of de novo and Rare Copy Number Variations. *Mol Syndromol.* 2013; 4:20-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23653573>
20. Hilger AC, Halbritter J, Pennimpede T, van der Ven A, Sarma G, Braun DA, et al. Targeted Resequencing of 29 Candidate Genes and Mouse Expression Studies Implicate ZIC3 and FOXF1 in Human VATER/VACTERL Association. *Hum Mutat.* 2015 Dec; 36(12): 1150-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26294094>
21. Hilger A, Schramm C, Pennimpede T, Wittler L, Dworschak GC, Bartels E, et al. De novo microduplications at 1q41, 2q37.3, and 8q24.3 in patients with VATER/VACTERL association. *Eur J Hum Genet.* 2013 Dec;21(12):1377-82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23549274>
22. Moreno OM, Sánchez AI, Herreño A, Giraldo G, Suárez F, Prieto JC, et al. Phenotypic Characteristics and Copy Number Variants in a Cohort of Colombian Patients with VACTERL Association. *Mol Syndromol.* 2020 Dec;11(5-6):271-283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33505230>
23. van de Putte R, de Walle HEK, van Hooijdonk KJM, de Blaauw I, Marcelis CLM, van Heijst A, et al. Maternal risk associated with the VACTERL association: A case-control study. *Birth Defects Res.* 2020 Nov;112(18):1495-1504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179873>
24. Alter BP, Rosenberg PS. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. *Mol Syndromol.* 2013; 4:87-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23653579>
25. Piro E, Schierz IAM, Giuffrè M, Cuffaro G, La Placa S, Antona V, Matina F, Puccio G, Cimador M, Corsello G. Etiological heterogeneity and clinical variability in newborns with esophageal atresia. *Ital J Pediatr.* 2018 Jan 26;44(1):19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373986>
26. Barbosa M, Joshi RS, Garg P, Martin-Trujillo A, Patel N, Jadhav B, et al. Identification of rare de novo epigenetic variations in congenital disorders. *Nat Commun.* 2018 May 25;9(1):2064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29802345>
27. Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation

- in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet.* 2012; 44:435–9. S1–2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366785>
28. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Hadley DW, Keaton AA, Agochukwu NB, Raam MS, et al. De novo deletion of chromosome 20q13.33 in a patient with tracheo-esophageal fistula, cardiac defects and genitourinary anomalies implicates GTPBP5 as a candidate gene. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91:862–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21608104>
29. Kohler S, Schulz MH, Krawitz P, Bauer S, Dolken S, Ott CE, et al. Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am J Hum Genet.* 2009; 85:457–64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19800049>
30. Lubinsky M. The VACTERL association: mosaic mitotic aneuploidy as a cause and a model. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Aug;36(8):1549-1554. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129863>
31. Lubinsky M. The VACTERL Association as a disturbance of cell fate determination. *Am J Med Genet A.* 2015 Nov;167A(11):2582-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26174174>
32. Ertugrul I, Dogan V, Beken S, Ozgur S, Okumuş N, Orün UA, et al. UHL'S ANOMALY AS A PART OF VACTERL ASSOCIATION. *Genet Couns.* 2015;26(2):273-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26349203>
33. Sparrow DB, Chapman G, Smith AJ, Mattar MZ, Major JA, O'Reilly VC, et al. A mechanism for gene-environment interaction in the etiology of congenital scoliosis. *Cell.* 2012 Apr 13;149(2):295-306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22484060>
34. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Raam MS, Bous SM, Keaton AA, Velez JI, et al. Analysis of component findings in 79 patients diagnosed with VACTERL association. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A:2236–44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20683998>
35. Lautz TB, Mandelia A, Radhakrishnan J. VACTERL associations in children undergoing surgery for esophageal atresia and anorectal malformations: Implications for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg.* 2015 Aug; 50(8): 1245-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913268>
36. Bokova, E.; Svetanoff, W.J.; Lopez, J.J.; Levitt, M.A.; Rentea, R.M. State of the Art Bowel Management for Pediatric Colorectal Problems: Anorectal Malformations. *Children* 2023, 10, 846. <https://doi.org/10.3390/children10050846>
37. La Placa S, Giuffrè M, Gangemi A, Di Noto S, Matina F, Nociforo F, Antona V, Di Pace MR, Piccione M, Corsello G. Esophageal atresia in newborns: a wide spectrum from the isolated forms to a full VACTERL phenotype? *Ital J Pediatr.* 2013 Jul 10;39:45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842449>
38. Wood JA, Carachi R. The right-sided aortic arch in children with oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Eur J Pediatr Surg.* 2012; 22:3–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960429>
39. Morgan RD, O'Callaghan JM, Wagener S, Grant HW, Lakhoo K. Surgical correction of tracheoesophageal fistula and oesophageal atresia in infants with VACTERL association: a retrospective case-control study. *Pediatr Surg Int.* 2012;

- 28:967–70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22991204>
40. Telkes G, Reusz G, Szabo AJ, Langer RM. A single-center experience with kidney transplantation in the vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal, and limb birth defects (VACTERL) association. *Transplant Proc.* 2011; 43:1250–1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21620102>
41. Aktas GE, Inanir S. Relative renal function with MAG-3 and DMSA in children with unilateral hydronephrosis. *Ann Nucl Med.* 2010; 24:691–5. [PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20640539>]
42. Burgu B, Aydogdu O, Soygur T, Baker L, Snodgrass W, Wilcox D. When is it necessary to perform nuclear renogram in patients with a unilateral neonatal hydronephrosis? *World J Urol.* 2012; 30: 347–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21822677>
43. Oral A, Caner I, Yigiter M, Kantarci M, Olgun H, Ceviz N, et al. Clinical characteristics of neonates with VACTERL association. *Pediatr Int.* 2012; 54:361–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300427>
44. Chin C. ABCs of Neonatal Cardiac Anesthesia. *Artif Organs.* 2013; 37:100–2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305579>
45. Solomon BD, Baker LA, Bear KA, 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, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, cardiac anomalies, renal anomalies, and limb anomalies) association. *J Pediatr.* 2014 Mar;164(3):451-7.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332453>
46. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23165726>
47. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846383>
48. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis.* 2021 Nov;41(4):525–537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34215014>
49. Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukao T, Funato M. Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population. *Mol Med Rep.* 2017 May;15(5):3222–3224. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358413>
50. Usman N, Sur M. CHARGE Syndrome. 2023 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644625>
51. Dworschak GC, Reutter HM, Ludwig M. Currarino syndrome: a comprehensive genetic review of a rare congenital disorder. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Apr 9;16(1):167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836786>
52. Fabián-Morales GE, Bobadilla-Morales L, Peña-Padilla C, Nieto-García R, Rivera-Ramírez PB, Corona-Rivera A, et al. Frequency of chromosome 22q11.2 deletion among newborns with non-syndromic congenital heart defects from western

- Mexico. Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(6):369-375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36476817>
53. Dufour C, Pierri F. Modern management of Fanconi anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9; 2022(1): 649-657. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36485157>
54. Demir Ş, Söylemez MA, Arman A, Ata P. First Patient Diagnosed as Feingold Syndrome Type 2 with Alport Syndrome and Review of the Current Literature. Mol Syndromol. 2022 Dec;13(5):447-453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588757>
55. Ronzoni L, Boito S, Meossi C, Cesaretti C, Rinaldi B, Agolini E, et al. Prenatal ultrasound findings associated with PIGW variants: One more piece in the FRYNS syndrome puzzle? PIGW-related prenatal findings. Prenat Diagn. 2022 Nov;42(12):1493-1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35788948>
56. Krauser AF, Ponnarasu S, Schury MP. Holt-Oram Syndrome. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020711>
57. Chen N, Song S, Bao X, Zhu L. Update on Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Front Med. 2022 Dec;16(6):859-872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36562950>
58. Tingaud-Sequeira A, Trimouille A, Sagardoy T, Lacombe D, Rooryck C. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: new genes and literature review on a complex disease. J Med Genet. 2022 May;59(5):417-427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35110414>
59. Ahmed F, Altam A, Alyhari Q, Badheeb M, Aljbri W, Al-Wageeh S, et al. Surgical management of penoscrotal hypospadias in a child with Opitz G/BBB syndrome: a case report. Pan Afr Med J. 2023 Feb 23;44:103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37250678>
60. Consales A, Ardemani G, Cinnante CM, Catalano MR, Giavoli C, Villa R, et al. Neuroimaging appearance of hypothalamic hamartomas in monozygotic twins with Pallister-Hall syndrome: case report and review of the literature. BMC Neurol. 2022 Mar 24; 22(1): 118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331151>
61. Valikodath NG, Jain S, Miller M, Kaufman LM. Ocular features of Townes-Brocks syndrome. J AAPOS. 2020 Apr; 24(2): 115-118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981611>
62. Innoceta AM, Olivucci G, Parmeggiani G, Scarano E, Pragliola A, Graziano C. Chromosomal Microarray Analysis Identifies a Novel SALL1 Deletion, Supporting the Association of Haploinsufficiency with a Mild Phenotype of Townes-Brocks Syndrome. Genes (Basel). 2023 Jan 19;14(2):258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36833185>
63. Chen CP, Chang TY, Chen YY, Chern SR, Su JW, Wang W. VACTERL association with hydrocephalus in a fetus conceived by in vitro fertilization and embryo transfer. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013 Dec;52(4):575-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411047>
64. Solomon BD, Raam MS, Pineda-Alvarez DE. Analysis of genitourinary anomalies in patients with VACTERL (Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac

- malformations, Tracheo-Esophageal fistula, Renal anomalies, Limb abnormalities) association. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011; 51:87– 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235632>
65. Fritz CJ, Reutter HM, Herberg U. Scimitar syndrome in a case with VACTERL association. *Cardiol Young*. 2015 Mar;25(3):606-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905790>
66. O'Connor MB, Murphy M, Phelan MJ. VACTERL association or VATER syndrome. *Ir Med J*. 2012 Sep; 105(8): 284-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23155922>
67. Contreras-Omaña R, Aguilar-Lira JL. VACTERL syndrome. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014 Apr-Jun;79(2):147-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875595>
68. McCauley J, Masand N, McGowan R, Rajagopalan S, Hunter A, Michaud JL, et al. X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A:2370–80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21910217>
69. Raam MS, Pineda-Alvarez DE, Hadley DW, Solomon BD. Long-term outcomes of adults with features of VACTERL association. *Eur J Med Genet*. 2011; 54(1):34–41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888933>
70. Kassa AM, Lilja HE. Neurodevelopmental outcomes in individuals with VACTERL association. A population-based cohort study. *PLoS ONE* 2023; 18(6): e0288061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288061>