

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Letícia Alves Carvalho  
Pietra Ziviani Côvre  
Rafaela Ferro Valente  
Vanessa Miranda Borges**

**ASSOCIAÇÃO DE VACTERL:  
Revisão de literatura e relato de caso**

**IPATINGA**

**2020**

**Letícia Alves Carvalho  
Pietra Ziviani Côvre  
Rafaela Ferro Valente  
Vanessa Miranda Borges**

**ASSOCIAÇÃO DE VACTERL:  
Revisão de literatura e relato de caso**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.<sup>a</sup> orientadora: Prof.<sup>a</sup> Catarina Amorim  
Baccarini Pires

**IPATINGA  
2020**

## ASSOCIAÇÃO DE VACTERL: Revisão de literatura e relato de caso

Letícia Alves **Carvalho**<sup>1</sup>; Pietra Ziviani **Côvre**<sup>1</sup>, Rafaela Ferro **Valente**<sup>1</sup>; Vanessa Miranda **Borges**<sup>1</sup> & Catarina Amorim Baccarini **Pires**<sup>2</sup>

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Médica pediatra neonatologista. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes– Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

### Resumo

**Introdução:** o termo VACTERL corresponde às malformações: “V” de defeitos vertebrais, “A” de atresia anal, “C” de alterações cardíacas “TE” de fístula traqueoesofágica, “R” de alterações renais e “L” de defeitos dos membros (*limb defects*). A existência de três dessas malformações congênitas simultaneamente caracteriza o diagnóstico, desde que não haja uma evidência clínica ou laboratorial que sugira outro diagnóstico diferencial. Portanto o diagnóstico se faz por exclusão. **Objetivo:** neste trabalho, é apresentado um caso de associação de VACTERL e uma revisão da literatura acerca do tema. **Relato do caso:** estudou-se o caso de uma gestante de 34 anos, primigesta, gestação que apresentou feto com CIUR, dilatação intestinal, oligodrâmio, e derrame pericárdico discreto, que posteriormente foi evidenciado comunicação intraventricular (CIV), quadro sugestivo de íleo meconial, associação com anomalias cromossômicas e encurtamento dos ossos longos. Após o parto sem intercorrências, foi identificado ânus imperfurado, micrognatia, fenda palatina posterior e orelha esquerda de implantação baixa. O feto foi submetido a colostomia, correção de volvo entre 18 e 24 meses de vida. O Cariótipo evidenciado foi 46,X,Yqh+. Posteriormente, foi diagnosticado nefropatia parenquimatosa bilateral e realizada a correção de CIV e ligadura de veia cava esquerda sem intercorrências. Aos 7 meses foi diagnosticada a escoliose. **Conclusão:** a associação de VACTERL tem apresentação variável, com acometimento esporádico e uma incidência rara. A cariotipagem ainda é estudada e com isso, o diagnóstico ainda é por exclusão. A etiologia da associação VACTERL parece ser heterogênea, sugerindo uma condição complexa. Ainda são necessários maiores estudos para elucidar a etiologia dessa doença e para determinar um método diagnóstico definitivo.

**Palavras-chave:** Anomalias Congênitas. Anomalias Múltiplas. Doenças Genéticas Inatas.

### Introdução

A Associação de VACTERL foi descrita, inicialmente, por Quan e Smitch em 1972. Recebeu esse nome devido a apresentação clínica não ter uma etiologia comum conhecida. Essa patologia tem incidência de 1/40.000 nascidos vivos (GOES; RODRIGUES; HISHINUMA, 2017). A explicação mais aceita da causa dessa doença são defeitos ocorridos na blastogênese (2ª a 4ª semana de gestação) que gera, fenotipicamente, alterações em múltiplos sistemas orgânicos. Há evidências de heterogeneidade causal. Dentre as hipóteses etiológicas, há múltiplas

deleções/duplicações, mutações em genes ZIC3 e FOXF1, disfunção mitocondrial e associações com fatores de risco materno, como diabetes mellitus, álcool, deficiência de biotina e drogas teratogênicas, como chumbo, venlafaxina, adriamicina, hormônios sexuais e drogas antiepilépticas (GONZÁLEZ et al., 2014; SADLER, 2015; CHAUHAN et al., 2017; GOES; RODRIGUES; HISHINUMA, 2017; RAMOS SHETTAR; JAMES, 2018).

O termo VACTERL corresponde às malformações características: “V” de defeitos vertebrais, “A” de atresia anal, “C” de alterações cardíacas, “TE” de fístula traqueoesofágica, “R” de alterações renais e “L” de alterações em membros (SPEZZIA et al., 2016). A existência de três dessas malformações congênitas simultaneamente caracteriza o diagnóstico, desde que não haja uma evidência clínica ou laboratorial que sugira outro diagnóstico diferencial. Portanto o diagnóstico se faz por exclusão. (HUSAIN et al., 2018; RAMOS SHETTAR; JAMES, 2018).

VACTERL possui variantes como VACTER, VACTERL-H e VACTER-S. A designação de VACTERL-H está relacionada a VACTERL associada à hidrocefalia. A variante VACTER-S vem do termo inglês “*single umbilical artery*” devido ao aumento da taxa de ocorrência de artéria umbilical única (GOES; RODRIGUES; HISHINUMA, 2017). A incidência é estimada de 1:10.000 a 1:40.000 nascidos vivos (CHAUHAN et al., 2017; GOES; RODRIGUES; HISHINUMA, 2017; MERWE; HOFFMANN; PILLAY, 2017). Há poucos casos descritos na literatura, o que a define como rara e limita o seu esclarecimento (SPEZZIA et al., 2016).

Apesar do nome da doença ser um indicativo das alterações de triagem, o processo de rastreio e gestão das anomalias são mais complexos. Geralmente, a triagem é realizada através de exame clínico, radiografia simples e ultrassom. Há anomalias que podem ser identificadas em tempo relativamente curto, possibilitando o diagnóstico antes que a deterioração ou dano ocorra, como as malformações cardíacas, a atresia esofágica e as anomalias vertebrais. A identificação precoce dessas anomalias define os pacientes que requerem uma atenção especial ao seu crescimento e desenvolvimento (ENGLAND et al., 2017).

O diagnóstico precoce no acompanhamento pré-natal através de exames complementares é fundamental, tendo em vista que há casos de alterações que pioram o prognóstico e necessitam de intervenção imediata no período perinatal (GOES; RODRIGUES; HISHINUMA, 2017). Além disso, o diagnóstico precoce permite uma evolução mais benigna, já que muitas condições são passíveis de correção

cirúrgica, proporcionando um melhor prognóstico (SPEZZIA et al., 2016).

O presente trabalho apresenta uma revisão de literatura sobre o tema e o estudo de um caso de Associação de VACTERL.

## **Método**

O método de pesquisa utilizado foi o estudo observacional descritivo do relato de caso de um único paciente diagnosticado com associação de VACTERL. Explicou-se ao responsável sobre o objetivo e importância do estudo e, perante sua concordância, foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo responsável do paciente, em apêndice A.

Para realização do trabalho, foram utilizadas cópias dos prontuários, relatórios de alta hospitalar, exames de imagem e bioquímicos, disponibilizados pela responsável legal do paciente.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica da literatura nacional e internacional, publicada, preferencialmente, nos últimos cinco anos, escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, disponíveis na íntegra. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO - Scientific Electronic Library Online (<http://www.scielo.org>), PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Google Acadêmico e MEDLINE - Literatura Internacional em Ciências da Saúde.

Diante da dificuldade para encontrar artigos com ênfase no tema, foram selecionados preferencialmente os artigos que continham VACTERL no título e revistas com melhor classificação pelo Qualis evidenciados no Quadro 1 em apêndice B.

Os descritores utilizados foram os seguintes: Associação; *Association*; Anormalidades Congênitas; *Congenital Abnormalities*; Anormalidades Múltiplas; *Abnormalities, Multiple*; Ânus Imperfurado; *Anus, Imperforate*; Fístula Traqueoesofágica; *Tracheoesophageal Fistula*; Coluna vertebral; *Spine*.

## **Relato do caso**

Gestante de 34 anos, primigesta, iniciou pré-natal com 4 semanas de idade

gestacional, tendo realizado 9 consultas. Após 3 semanas da primeira consulta, foi realizado o Ultrassom Obstétrico em que foi evidenciado gestação eutópica gemelar dicoriônica e diamniótica de 7 semanas. O exame foi repetido no final do primeiro trimestre gestacional para a avaliação da Translucência Nucal, a qual apresentou valores de 1,4 mm e 1,8 mm. Com 17 semanas de gestação foi realizado novo Ultrassom Obstétrico sem sinais de alterações.

No segundo trimestre (22/23 semanas) foi feito o Ultrassom Morfológico em que a placenta, líquido amniótico e cordão umbilical demonstraram estar dentro dos parâmetros normais. Um feto apresentava crescimento e desenvolvimento normais para a idade gestacional, sem alterações morfológicas nos órgãos examinados. Já o outro feto, apresentou crescimento e desenvolvimento abaixo do esperado e dilatação intestinal (11 mm) em fossa ilíaca direita. Não foi possível avaliar o coração do segundo feto devido à posição fetal. Com 24 semanas e 6 dias o exame foi repetido. Um feto continuou com bom crescimento e desenvolvimento para idade gestacional e o outro foi diagnosticado com crescimento intra-uterino restrito (CIUR), oligodrâmio, dilatação do intestino delgado na fossa ilíaca direita com calcificações (14x29 mm) no seu interior e derrame pericárdico discreto (4 mm). Foi feito Ecodopplercardiograma Fetal com Mapeamento de Fluxo em cores, em que foi evidenciado normalidade em um feto e no outro comunicação intraventricular (CIV), aumento importante em câmaras esquerdas, persistência do canal arterial, sem hipertensão arterial pulmonar.

Em Ultrassom Obstétrico com Doppler Colorido, com 27 semanas e 6 dias, a dopplervelocimetria de ambos os fetos apresentava-se dentro dos limites de normalidade. Um feto permaneceu com boa evolução e o outro, além das alterações descritas anteriormente, também foram evidenciadas calcificações no intestino delgado em fossa ilíaca esquerda, sendo descrito quadro sugestivo de íleo meconial e sugestiva associação com anomalias cromossômicas. Após 20 dias, foi repetido o exame. Nesse exame, um feto continuou com boa evolução e o outro apresentou encurtamento de ossos longos e demais anormalidades citadas anteriormente.

Exames sorológicos realizados no pré-natal não apresentaram alterações. O parto foi realizado com idade gestacional de 37 semanas sem intercorrências. O escore de Apgar do recém-nascido em questão resultou em 9 no primeiro minuto e 9 no quinto minuto. O peso foi de 1775 g, considerado pequeno para idade gestacional

(PIG), 40,6 cm de comprimento e perímetro cefálico de 30,6 cm. Foram identificados, ao nascimento, as seguintes anomalias: ânus imperfurado, micrognatia, fenda palatina posterior e orelha esquerda de implantação baixa. Ficou internado na Unidade de Terapia Intensiva neonatal por 3 dias, foi submetido a colostomia e correção de volvo no terceiro dia de vida e ficou internado na Intermediária Neonatal por 50 dias. Foi acometido de icterícia neonatal, o que foi tratado com fototerapia. O teste do pezinho e da orelhinha tiveram resultados normais. O tratamento cirúrgico de fenda palatina foi programado para se realizar entre 18 e 24 meses de vida.

Realizou-se o Cariótipo (ANEXO A) com Banda G em que foi evidenciado 46,X,Yqh+. Detectou-se sepse precoce com crescimento de *Staphylococcus warneri*, resistente à Ampicilina e Benzilpenicilina, além de distúrbio hidroeletrólítico severo, o que foi devidamente tratado. Após um mês, foi diagnosticada sepse tardia com contaminação de *Streptococcus haemolyticus* e, mais uma vez, recebeu o tratamento adequado.

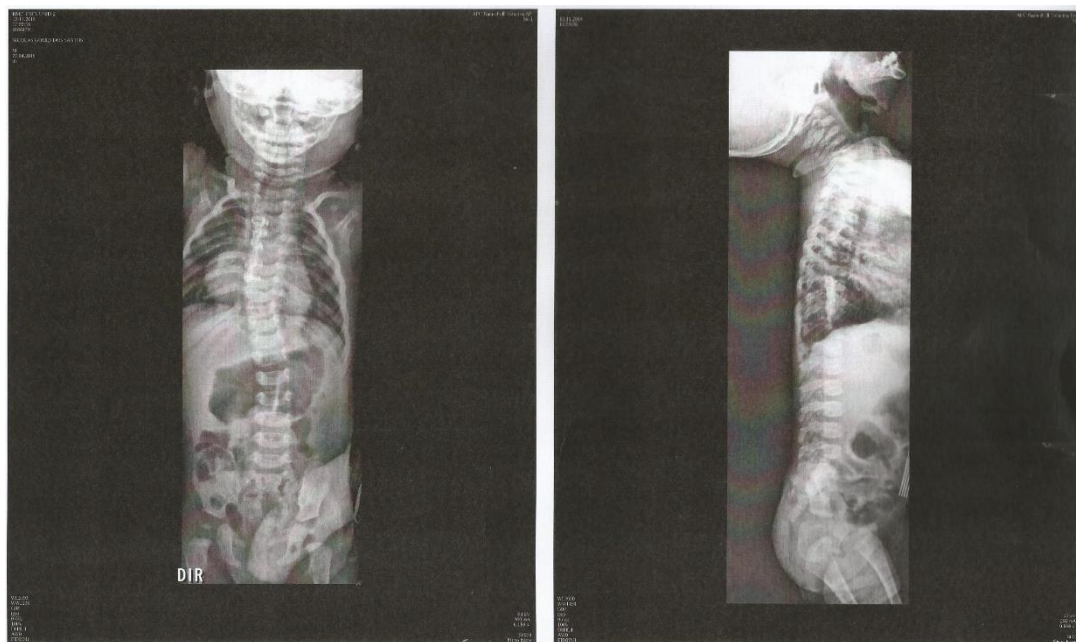
Foram realizados exames de Ecodopplercardiograma Transtorácico com 2 dias, 14 dias e 3 meses de vida. Nesses exames, foi evidenciado o CIV, aumento moderado das câmaras esquerdas e permeabilidade do canal arterial.

O Ultrassom Craniano ou Transfontanela foi feito com 19 dias de vida e não evidenciou alterações ecográficas significativas. Com 26 dias de vida em Ultrassom de Abdome Total foi descrito ectasia pielocalicial, sugestivo de nefropatia parenquimatosa bilateral. Aos 6 meses de vida, o exame foi repetido e verificou-se hipermeteorismo intestinal, sem alterações morfológicas viscerais.

Aos 2 meses de vida foi realizado o enema opaco em que evidenciou a ausência de fístulas e exteriorização do contraste. Aos 5 meses, realizou tratamento cirúrgico de correção de CIV e ligadura de veia cava esquerda sem intercorrências. Teve alta com uso de Furosemida, Enalapril, Sildenafil. Após um mês, foi reavaliado com ecodoppler transtorácico, o que evidenciou boa evolução, sem shunt residual e sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e, dessa forma, as medicações foram suspensas.

Aos 7 meses de idade, foi realizado exame de Raio X de coluna total para escoliose (Telespondilografia), em que foi evidenciado desvio do eixo torácico em dupla curva, com corpos vertebrais com alturas normais e espaços distais mantidos, como mostra na Figura 1.

**FIGURA 1 - Desvio do eixo toraco-lombar em dupla curva**



Fonte: Imagem cedida pela responsável do paciente.

Aos 8 meses e 15 dias, teve infecção de ferida operatória de colostomia com deiscência. Foram administrados antibióticos e houve melhora da ferida. Com 10 meses foi realizada a reconstrução do ânus, sendo retirada a colostomia aos 13 meses. Faz uso desde então de polietilenoglicol 4000 e vela de Hegar todos os dias para auxiliar na eliminação das fezes.

Aos 12 meses, foi questionada a hipótese diagnóstica de Síndrome de DiGeorge e solicitou-se exame de análise cromossômica por array-CGH 400K (CGH+SNP) (ANEXO B). O resultado foi arr (1-22)x2, (X,Y)x1, em que a interpretação consiste em ausência de CNVs (variação no número de cópias), conhecidamente associadas a uma condição genética, tendo sido descartada a Síndrome de DiGeorge.

No 16º mês, foi realizado estudo radiográfico da coluna toracolombar, em que evidenciou-se fusão do 10º ao 12º arcos costais posteriores direitos. Também questionou-se fusão do 5º e 6º, e do 8º ao 12º arcos postais posteriores esquerdos.

O paciente começou a balbuciar aos 6 meses e falou a primeira palavra com 1 ano e 8 meses. Sentava com apoio aos 11 meses e sem apoio no 13º mês de vida. Virou-se de bruços apenas após a retirada da colostomia. Iniciou os primeiros passos com 1 ano e 4 meses. Se comunica e interage bem com outras crianças, apresentando audição normal. Realizou fisioterapia até o 18º mês de vida.

## Revisão de literatura



Hilger et al. (2015) analisaram 23 pacientes com VACTERL e concluíram que há fortes evidências de que as mutações no ZIC3 ou no FOX1 contribuem para VACTERL. Foram revelados a expressão de ZIC3 nas estruturas dos membros e pré-vertebrais e a expressão de FOX1 nos tecidos tubérculos esofágicos, traqueais, vertebrais, anais e genitais. Chung et al. (2011) relatam que as mutações no gene ZIC3 ligado ao X causam uma variedade de manifestações clínicas, incluindo heterotaxia, defeito cardíaco, malformações na linha média urogenital e no intestino posterior.

A proteína TRAP1 associada ao receptor de TNF possui relação com um gene autossômico recessivo da associação de VACTERL. Kause et al. (2019) relata os genes Hsp70 e Hsp90 como importantes impulsores na formação do tecido embrionário dos membros e sugerem uma associação com o fenótipo de VACTERL. Hernandez-Garcia et al. (2012) descreveram uma associação da translocação no gene LPP, que contribui para o desenvolvimento de atresia de esôfago, fístula traqueoesofágica ou fenótipos na associação de VACTERL.

Shaw-Smith (2010) descreveu que as microdeleções do cluster de genes FOX em 16q24.1, que compreende quatro genes (FOXF1, MTHFSD, FOXC2 e FOXL1), causam um fenótipo semelhante a associação de VACTERL com anomalias vertebrais, atresias gastrointestinais, malformações cardíacas congênitas, malformações do trato urinário e displasia capilar alveolar.

De acordo com Sadler (2015), o gene SHH tem sido implicado na padronização do tubo neural ventral do eixo do membro anterior-posterior e dos somitos ventrais. Alguns genes que desempenham papéis na via SHH foram relacionados à associação de VACTERL, o que levou Chen et al. a listarem genes e microdeleções na associação de VACTERL, como detalhado no Quadro 2.

QUADRO 2- Genes e microdeleções na associação de VACTERL.

<b>Região Cromossômica</b>	<b>Gene</b>	<b>Manifestações</b>
16p13.3	TRAP1	V, A, C, TE, R
9q21.13	PCSKS	V,C,R,L
16q24.1 -q24.2	FOXF1	V, A, C, TE

## Continuação

1q41		V, A, C, TE, R
8q24.3		V, A, C, TE, R
13q31.2 -qter		V, A, R, L
17p13.3		V, A, C, L
19q13.2	p.G269A	V, C, R, L
22q11.2		V, A, R
Y		V, A, R, L
18q10-q11.2		V, A, R, L
10q23.31	p.H61D	V, C, TE, L
3q28		V, C, TE, R
5q11.2		V,A,C
19p13.3		V, A, C, TE, R, L
2q31.1	HOXD13	A, C, L
10q24.32	FGF8	A, C, TE, R, L

Legenda: V- Defeitos vertebrais,

A- Atresia anal

C- Alterações cardíacas

TE- Fístula traqueoesofágica

R- Alterações renais

Fonte: Chen et al. (2016) modificada.

A associação de VACTERL tem características semelhantes com a síndrome de Baller-Gerold, associação de Charge, síndrome DiGeorge, anemia de Fanconi, síndrome Alagille entre outros (HUSAIN et al., 2018).

Em busca da diferenciação essas doenças, foi realizada uma revisão sistemática dos estudos que sugerem quais fatores genéticos desempenham um papel importante na associação de VACTERL. As doenças monogênicas com duas manifestações sobrepostas foram descritos no Quadro 3. Mas ressalta-se a necessidade de uma avaliação clínica ponderada e a consideração de testes genéticos .

QUADRO 3- Doenças monogênicas sobrepostas à associação de VACTERL.

Síndrome	OMIM	Locus	Gene	Anomalia Vertebral	Sobreposição de mal formação	Características associadas ao VACTERL
Baller-Gerold	218600	8q24	RECQL4	Fusão de costelas e vértebras planas	V, A, C, R, L	Craniossinostose e microcefalia
CHARGE	214800	8q12	CHD7	Escoliose idiopática sem anomalias de vértebras	C, TE, R	Atresia/estenose de coana, hipoplasia/aplasia semicircular
DiGeorge	188400	22q11	TBX1	Hemivértebras	V, C, R, L	Anormalidade no timo, anormalidade cardíaca, dismorfismo facial e hipocalcemia
Anemia falconi	227650 / 300514	16q24 / Xp22	FANC / FANCB	Mesmo fenótipo de VACTERL, mas com menor frequência	V, A, C, TE, R, L	Anomalias hematológicas, Alterações pigmentares e hidrocefalia
Alagille	118450	20p12 / 1p12-p11	JAG1 / NOTCH2	Vértebra em formato de borboleta, hemivértebra e fusão de vértebra	V, C, R	Icterícia com hiperbilirrubinemia conjugada, dismorfismo facial e alterações pigmentares da retina

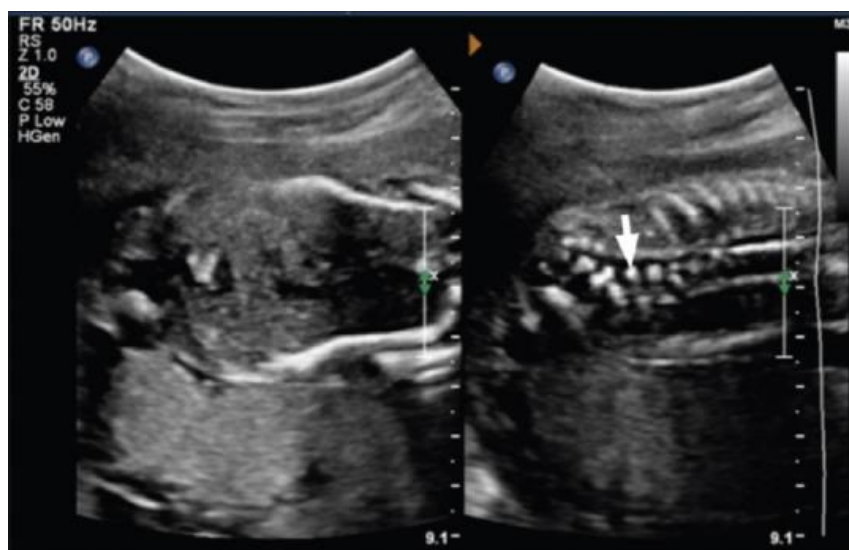
Fonte: Chen et al. (2016) modificada.

Há a hipótese de que as anomalias congênitas podem resultar de um desenvolvimento anormal durante a embriogênese por falta de ATP ou por alteração da apoptose. Há, também, uma teoria de que essa anomalia possa ser originária de uma disfunção mitocondrial secundária a um processo ainda não identificado (CHEN et al., 2016). Outros autores consideram que o defeito ocorre durante a blastogênese (entre segunda e quarta semana de gestação), provocando a malformação em múltiplos órgãos (CHAUHAN et al., 2017).

O diagnóstico da associação de VACTERL é determinado pela presença de pelo menos três malformações congênitas simultâneas, sem evidências de um diagnóstico diferencial (HUSAIN et al., 2018; RAMOS SHETTAR; JAMES, 2018).

As malformações vertebrais podem ser classificadas como falha de formação, falha de segmentação ou mista. Nas alterações por falha de formação pode-se encontrar vértebras em borboleta, vértebras em forma de cunha e hemivértebras, como mostrado nas Figuras 2 e 3. Já as falhas na segmentação incluem barras vertebrais, vértebras fundidas e vértebras em bloco. Ou ainda, como uma combinação dessas duas características, tem-se a deformidade mista. Geralmente, as anomalias de costelas são acompanhadas de anomalias vertebrais. Vértebras sacrais displásicas podem ser encontradas em malformações anorretais, entretanto não está claro se devem ser consideradas para o diagnóstico de VACTERL. Para a diferenciação de anomalias vertebrais e costais é necessário exame radiológico (CHEN et al., 2016).

**FIGURA 2 - Hemi-vértebra em região lombo-sacral em associação de VACTERL.**



Fonte: Gaur; Gokhale (2018).

**FIGURA 3 - Raio-X e tomografia computadorizada com hemivertebra esquerda entre L3 e L4, hemivertebra direita entre L5 e S1 e escoliose à direita em associação de VACTERL.**



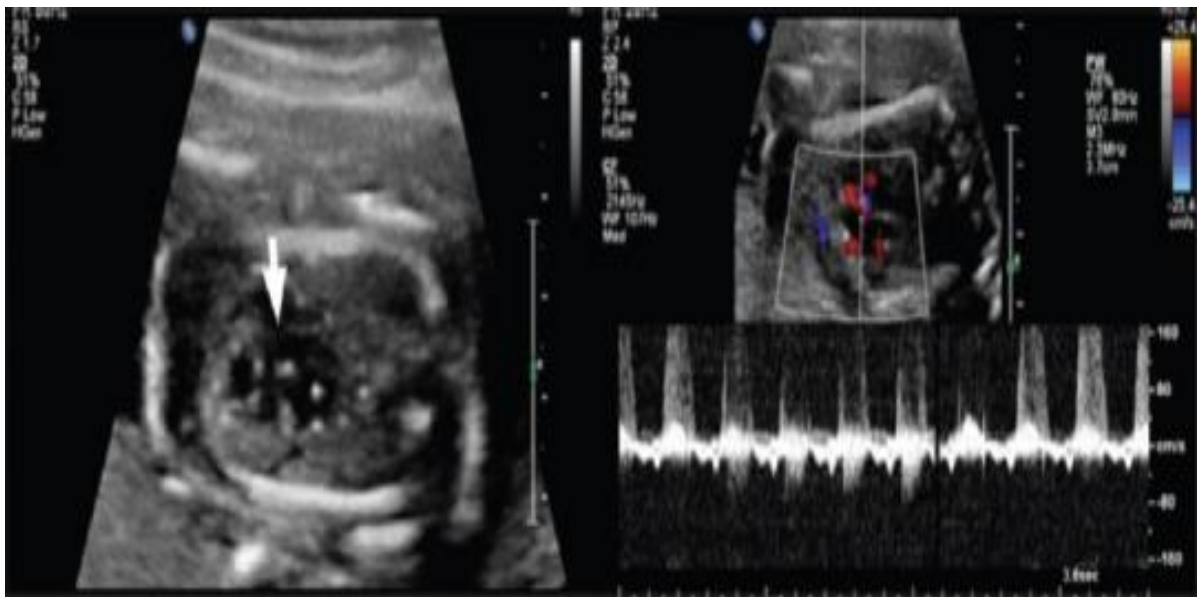
Fonte: Chen et al. (2016).

As anomalias anorretais são comuns, sendo que a atresia anal acomete cerca de 90% dos casos de VACTERL. Normalmente essas anomalias são descobertas na maternidade. O ideal é realizar o tratamento cirúrgico precocemente, pois assim é possível obter uma melhor funcionalidade do canal anal, com calibre e anatomia apropriados. (MORAIS et al., 2019)

As anomalias cardíacas são descritas em 50 a 80% dos casos, principalmente os defeitos de septo ventricular (30%), de septo atrial (20%), coarctação de aorta,

transposição de grandes artérias (10%), persistência do canal arterial (26%) e Tetralogia de Fallot (comunicação interventricular, obstrução na via de saída do ventrículo direito, dextroposição da aorta e hipertrofia ventricular direita). (CHAUHAN et al., 2017; GAUR; GOKHALE, 2018; SILVA et al., 2018; ELESSI; AHMED, 2018). O defeito no septo atrioventricular pode ser evidenciado na Figura 4.

**FIGURA 4 - Defeito do septo atrioventricular e regurgitação tricúspide em associação de VACTERL.**



Fonte: Gaur; Gokhale (2018).

As anomalias traqueoesofágicas como as fístulas, com ou sem atresia, ocorrem em 50 a 70% dos casos descritos e podem estar associadas a anomalias pulmonares (CHAUHAN et al., 2017; ELESSI; AHMED, 2018).

As anomalias renais são encontradas em 50 a 80% dos casos, sendo mais comum a forma de agenesia renal unilateral, rins em ferradura, rins císticos e rins displásicos. Também podem ocorrer defeitos geniturinários como genitália ambígua, fístula geniturinária, criptorquidia e hipospádia (CHAUHAN et al., 2017; GAUR; GOKHALE, 2018).

As anomalias de membros são descritas em 40 a 55% dos pacientes, entre elas estão as deformidades radiais (polidactilia, radio ausente, sinostose radioulnar e sindactilia), hipoplasia do hálux/tíbia e deformidades da tíbia (CHAUHAN et al., 2017; GAUR; GOKHALE, 2018).

A síndrome de VACTERL possui variantes como VACTER, VACTERL-H, VACTER-S. A designação de VACTERL-H está relacionada a VACTERL, associada a hidrocefalia. A variante VACTER-S vem do termo inglês “*single umbilical artery*”, devido ao aumento da taxa de ocorrência de artéria umbilical única (GOES; RODRIGUES; HISHINUMA, 2017). Tal deformidade pode ser verificada nas Figuras 5 e 6.

**FIGURA 5 - Artéria umbilical única e bexiga urinária ausente em associação de VACTERL.**



Fonte: Gaur; Gokhale (2018).

**FIGURA 6 - Esquerda: Curso tortuoso anormal da artéria umbilical direita notado e aorta abdominal adelgaçada. Direita: artéria umbilical direita originada da aorta abdominal.**



. Fonte: Gaur; Gokhale (2018).

Alguns componentes da associação VACTERL podem ser diagnosticados precocemente por exames pré-natais, ecocardiografia pré-natal e ressonância

magnética. Infelizmente anomalias anorretais e traqueo-esofágicas, muitas vezes, podem não ser detectadas no segundo e início do terceiro trimestre da gravidez, mesmo com exames hábeis. Apesar de todas as malformações descritas na patologia, na maioria das vezes, o nível cognitivo encontra-se preservado (GOES; RODRIGUES; HISHINUMA, 2017).

## **Discussão**

Segundo Chen et al., (2016), existem fatores genéticos relacionados com VACTERL. Apesar de todas as evidências de genes, deleções e sobreposições à associação de VACTERL, o presente estudo ao realizar a análise cromossômica por array-CGH 400K (CGH+SNP) não encontrou nenhuma alteração de condição genética conhecida.

No presente estudo foi demonstrado desvio do eixo torácico em dupla curva, com corpos vertebrais com alturas normais e espaços distais mantidos, evidenciando escoliose. Também foi evidenciada fusão do 10º ao 12º arcos costais posteriores direitos, representando uma falha de segmentação, como descrito por Chen et al., (2016).

Segundo Morais et al., (2019), a anomalia anorretal mais comuns é a atresial anal, sendo a alteração identificada no paciente o ânus imperfurado.

Chauhan et al., (2017); Gaur e Gokhale, (2018), apresentam as seguintes alterações cardíacas como principais: defeito de septo ventricular, defeito de septo atrial e tetralogia de Fallot. No presente estudo, verificou-se a comunicação intraventricular com aumento importante em câmeras esquerdas.

As anomalias traqueoesofágicas ocorrem em mais da metade dos casos descritos, podendo estar associadas a anomalias pulmonares (CHAUHAN et al., 2017). No relato de caso não foram encontrados esses tipos de alterações.

Dentre as anomalias comuns na síndrome VACTERL, estão a forma de agenesia renal unilateral, rins em ferradura, rins císticos e rins displásicos. Também podem ocorrer defeitos geniturinários como genitália ambígua, fístula geniturinária, criptorquidia e hipospádia (CHAUHAN et al., 2017; GAUR; GOKHALE, 2018). No estudo em questão, foi evidenciado ao ultrassom de abdome total uma ectasia pielocalicial, sugerindo uma nefropatia parenquimatosa bilateral.



Chauhan et al. (2017); Gaur e Gokhale, (2018) descreveram as anomalias de membros como polidactilia, radio ausente, sinostose radioulnar e sindactilia (deformidades radiais), hipoplasia do hálux/tíbia e deformidades da tíbia. No presente estudo foi evidenciado, durante a vida intraútero, o encurtamento de ossos longos.

Alguns autores têm descrito que os defeitos do desenvolvimento durante a blastogênese podem levar a malformação em vários órgãos simultaneamente (CHAUHAN et al., 2017). No caso em estudo, foram identificadas malformações que não são comumente descritas na associação de VACTERL. Ao nascimento, foi evidenciado micrognatia, fenda palatina posterior e orelha esquerda de implantação baixa. Weaver, Mapstone e Yu (1986), McCauley et al. (2011) e Gaur e Gokhale (2018) também descreveram orelhas de implantação baixa, sendo considerado um achado discreto. Essa característica motivou investigações de outras síndromes, nas quais a malformação em questão é mais comum.

Foi levantada, então, a hipótese diagnóstica de Síndrome de DiGeorge. As alterações presentes nessa patologia comparadas às alterações da associação de VACTERL são semelhantes, como analisado no Quadro 4, o que dificultou o diagnóstico final. Por isso, foi necessário a realização do exame array-CGH 400K (CGH + SNP). Dessa forma, foi excluída a síndrome de DiGeorge, mantendo o diagnóstico inicial de VACTERL.

QUADRO 4- Comparação entre DiGeorge, VACTERL e paciente

	<b>DiGeorge</b>	<b>VACTERL</b>	<b>Paciente</b>
<b>DEFEITOS VERTEBRAIS</b>	Anormalidades de coluna cervical C1 e C2	Hemivértebras, vértebras fundidas	Escoliose
<b>ALTERAÇÃO INTESTINAL/ANAL</b>	Ânus imperfurado, atresia jejunal, hérnia diafragmática	Atresia anal	Ânus imperfurado, volvo, dilatação intestinal
<b>DEFEITOS CARDÍACOS</b>	CIV, Tetralogia de Fallot, Hipertrofia de VE, PCA, IAA	CIV, coarctação de aorta, transposição de grandes artérias, PCA, Tetralogia de Fallot	CIV, derrame pericárdio, PCA
<b>DEFEITOS TRAQUEO-ESOFÁGICOS</b>	Atresia esofágica	Fístula traqueoesofágica com ou sem atresia	_____

Continuação

<b>ANOMALIAS RENAIIS/GENITAL</b>	Agenesia renal, hidronefrose, rins em ferradura, císticos ou displásicos	Agenesia renal unilateral, rins em ferradura, císticos ou displásicos, genitália ambígua, criptorquidia	Nefropatia parenquimatosa bilateral
<b>ANOMALIAS DOS MEMBROS.</b>	Deformidades radiais	Deformidades radiais, hipoplasia do hálux/tíbia, deformidades da tíbia	Encurtamento de ossos longos
<b>ALTERAÇÕES FACIAIS</b>	Face alongada, sulcos palpebrais estreitos, retrognatia ou micrognatia, orelhas pequenas	_____	Orelha de implantação baixa, micrognatia, fenda palatina posterior
<b>ATRASO NO DESENVOLVIMENTO</b>	Déficit motor, personalidade estereotipada, pouca interação social	_____	Déficit motor

Fonte: Goes; Rodrigues; Hishinuma (2017); Husain et al (2018); Elessi; Ahmed (2018); Stelmaszewski (2019).

## Conclusão

A associação de VACTERL tem apresentação variável, com acometimento esporádico e uma incidência de 1/40.000 nascidos vivos. É pouco descrita na literatura e pode ser apresentada de diversas formas clínicas, possuindo vários conjuntos de alterações. Havendo três das alterações previstas, e não havendo evidências de um diagnóstico diferencial, conclui-se o diagnóstico de VACTERL, já que a síndrome tem o diagnóstico clínico. A cariotipagem é realizada apenas para excluir outras patologias. Considerando-se a pesquisa bibliográfica realizada, conclui-se que o diagnóstico mais provável do caso estudado seja associação de VACTERL.

A etiologia da associação de VACTERL parece ser heterogênea, sugerindo uma condição complexa. Ainda são necessários maiores estudos para elucidar a etiologia

dessa doença, para, também, determinar um diagnóstico que não seja de exclusão e que seja viável identificar previamente a alteração genética e suas manifestações. Por isso é importante o estudo de todos os casos suspeitos, para que ocorra uma abordagem precoce e multidisciplinar. Dessa forma, espera-se um prognóstico mais favorável.

## **Agradecimentos**

Agradecemos aos pais do paciente pela confiança e disponibilidade.

À Dra. Betânia Machado Loures, médica geneticista do paciente, pelo esclarecimento em relação à investigação genética do caso.

À Dra. Catarina Amorim Bacarini Pires, nossa orientadora e pediatra do paciente, pelo apoio e incentivo ao estudo.

À Dra Analina Valadão, professora da UNIVAÇO, pela orientação e apoio durante a realização do trabalho.

## **VACTERL ASSOCIATION: Literature review and case report**

### **Abstract**

**Introduction:** The term VACTERL corresponds to malformations: "V" for vertebral defects, "A" for anal atresia, "C" for cardiac changes "TE" for tracheoesophageal fistula, "R" for renal changes and "L" for limb defects. The existence of three of these congenital malformations simultaneously characterizes the diagnosis, as long as there is no clinical or laboratory evidence to suggest another differential diagnosis. Therefore, the diagnosis is made by exclusion. **Objective:** In this work, a case of VACTERL association and a review of the literature on the subject is presented. **Case report:** A study has been conducted over a 34-year-old pregnant woman, who was primigravida and had a fetus with IUGR, intestinal dilatation, oligohydramnios, and discrete pericardial effusion, which was later evidenced by intraventricular communication (IVC), suggestive of meconium ileus, association with chromosomal abnormalities and shortening of long bones. After uneventful delivery, an imperforate anus, micrognathia, posterior cleft palate and a low-set left ear were identified. The fetus was submitted to colostomy, correction of volvo between 18 and 24 months of life. The evidenced Karyotype was 46, X, Yqh +. Subsequently, bilateral parenchymal nephropathy was diagnosed and IVC correction and left vena cava ligation were performed without complications. At 7 months scoliosis was diagnosed. **Conclusion:** The VACTERL association has a variable presentation, with sporadic involvement and a rare incidence. Karyotyping is still being studied and thereby, the diagnosis is still by exclusion. The etiology of the VACTERL association appears to be heterogeneous, suggesting that it may be a complex condition. Further studies are still required to elucidate the etiology of this disease and to determine a definitive diagnostic method.

**Keywords:** Congenital anomalies. Multiple anomalies. Inborn Genetic Diseases.

## Referências

CHAUHAN, S. et al. Neonate with Vacterl association: a rare entity. **International Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 4, n. 4, p. 1551-1553, 2017.

CHEN, Y. et al. The genetic landscape and clinical implications of vertebral anomalies in VACTERL association. **Journal of medical genetics**, v. 53, n. 7, p. 431-437, 2016.

CHUNG, B. et al. From VACTERL-H to heterotaxy: Variable expressivity of ZIC3—related disorders. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 155, n. 5, p. 1123-1128, 2011.

ELESSI, K.; AHMED, B. A. VATER/VACTERL Association in Palestinian Children: A Case Report. **Int J Pediatr Child Care**, v. 3, n. 1, p. 1-4, 2018.

ENGLAND, R. J. et al. Improving the rigour of Vacterl screening for neonates with anorectal malformations. **Pediatric surgery international**, v. 33, n. 7, p. 747-754, 2017.

GAUR, N. K.; GOKHALE, S. VACTERL association—Ultrasound findings and autopsy correlation. **The Indian journal of radiology & imaging**, v. 28, n. 4, p. 452, 2018.

GOES, B. F. R.; RODRIGUES, C. H.; HISHINUMA, G. Relato de um caso de associação de Vacterl e discussão acerca de seus aspectos prognósticos. **Medicina Ribeirao Preto**, v. 50, n. 3, p. 201-205, 2017.

GONZÁLEZ F.S. et al. Deficiencia de biotinidasa y malformación de anillo vascular: reporte de un caso. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 112, n. 5, p. e217-e221, 2014.

HERNÁNDEZ-GARCÍA, A. et al. Contribution of LPP copy number and sequence changes to esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, and VACTERL association. **American Journal of Medical Genetics-Part A**, v. 158, n. 7, p. 1785, 2012.

HILGER, A. C. et al. Targeted resequencing of 29 candidate genes and mouse expression studies implicate ZIC3 and FOXF1 in human VATER/VACTERL association. **Human mutation**, v. 36, n. 12, p. 1150-1154, 2015.

HUSAIN, M. et al. Phenotypic diversity of patients diagnosed with Vacterl association. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 176, n. 9, p. 1830-1837, 2018.

KAUSE, F. et al. HSPA6: A new autosomal recessive candidate gene for the VATER/VACTERL malformation spectrum. **Birth defects research**, v. 111, n. 10, p. 591-597, 2019.

MCCAULEY, J. et al. X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: Further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations. **American Journal of**

**Medical Genetics Part A**, v. 155, n. 10, p. 2370-2380, 2011.

MERWE, C. V. D.; HOFFMANN, K. H.; PILLAY, T. A presentation of a recent case series on VACTERL associations. **SA Journal of Radiology**, v. 21, n. 1, p. 1-1, 2017.

RAMOS, J. A.; SHETTAR, S. S.; JAMES, C. F. Analgesia neuraxial em uma parturiente com síndrome de Vacterl em trabalho de parto normal. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 68, n. 2, p. 205-208, 2018.

SADLER, T. W. Is Vacter a laterality defect?. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 167, n. 11, p. 2563-2565, 2015.

SHAW-SMITH, C. Genetic factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXF1 and the 16q24. 1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. **European journal of medical genetics**, v. 53, n. 1, p. 6-13, 2010.

SILVA, A.R. et al. AVANÇOS NO PROCESSO DE TRATAMENTO DA TETRALOGIA DE FALLOT. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 14, n. 37, p. 21-31, 2018.

SPEZZIA, S. et al. Associação de Vacter em adolescentes-relato de caso. **Clínica e Pesquisa em Odontologia-UNITAU**, v. 8, n. 1, p. 33-7, 2016.

STELMASZEWSKI, D.E.V et al. Cardiopatías congénitas asociadas a la microdelección 22q11. 2, en un hospital pediátrico. **Medicina Infantil**, v. 26, n. 2, p. 92-98, 2019.

WEAVER, D. D.; MAPSTONE, C. L.; YU, P.. The VATER association: Analysis of 46 patients. **American Journal of Diseases of Children**, v. 140, n. 3, p. 225-229, 1986.

## APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido destinado aos pais ou representantes legais



INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

Rua João Patrício Araújo 179, Veneza 1 - Ipatinga-MG  
Cep: 35164-251, Telefax: 31 21090400



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DESTINADO AOS PAIS OU REPRESENTANTES LEGAIS

1. Eu, Simone Gomes de Sousa,  
portador do CPF 067.506.336-17, RG MG.11.811.366,  
residente na rua/avenida José Antônio de Melo, nº 532 bairro  
Belémia CEP 35164-068 cidade Ipatinga  
estado de Minas Gerais,  pai de  mãe de representante legal de  
Nicolau Gomes dos Santos, tendo como médico  
responsável o(a) Dr(a) Catiana Amor Bonfim Lima CRMMG  
40.607, que atende no endereço  
....., telefone: ( ) .....,  
autorizo o uso de dados do profluário do(a) paciente acima com objetivos científicos e  
educacionais.
2. Fui informado(a) de que o objetivo é o estudo da doença do(a) paciente acima, o que poderá  
também contribuir para o diagnóstico e o tratamento de outros pacientes.
3. Declaro que fui satisfatoriamente informado(a) de que a participação do(a) paciente acima  
consistirá na autorização para a utilização de seus dados clínicos, laboratoriais, de imagem e/ou  
histopatológicos em estudos científicos e educacionais.
4. Autorizo, por prazo indeterminado, a utilização de fotografias, filmagens, gravações e  
vídeos, e que essas informações sejam usadas em aulas, congressos, cursos, eventos médico-  
científicos, jornadas, palestras e em publicações científicas e educacionais, desde que o nome e  
outros dados ou imagens que possibilitem a identificação do(a) paciente acima jamais sejam  
apresentados.
5. Fui esclarecido(a) de que a participação do(a) paciente acima é livre e voluntária e que  
ele(a) ou eu não receberemos nenhuma compensação financeira ou ajuda de custo por tal  
participação.
6. Tenho o direito de retirar a qualquer momento, por escrito, meu consentimento, sem  
qualquer prejuízo para o(a) paciente acima, sob minha responsabilidade, desde que a solicitação  
seja feita antes da apresentação e/ou da publicação.
7. Declaro que estou de acordo com o conteúdo deste termo, e ao assinar esse consentimento  
recebo dele uma cópia.

Ipatinga, 30 de novembro de 2018

Assinatura do(a) representante legal Simone Gomes de Sousa  
Assinatura do(a) médico(a) Catiana Amor Bonfim Lima  
Assinatura da testemunha \_\_\_\_\_



## APÊNDICE B- Quadro de lista de revistas utilizadas

QUADRO 1 – Quadro de lista de revistas utilizadas

<b>TÍTULO DA REVISTA</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO QUALIS</b>	<b>INDEXADOS</b>
<b>American Journal of Diseases of Children</b>		Medline
<b>American Journal of Medical Genetics-Part A</b>	B1	
<b>Archivos Argentinos de Pediatría</b>	B3	
<b>Birth defects research</b>	A2	
<b>Brazilian Journal of Anesthesiology</b>	B4	
<b>Clínica e Pesquisa em Odontologia</b>	B5	
<b>European journal of medical genetics</b>		PubMed / Medline
<b>Human mutation</b>	A1	
<b>International Journal of Contemporary Pediatrics</b>		Catálogo da Biblioteca Nacional de Medicina(NLM)
<b>Journal of medical genetics</b>	A1	
<b>Medicina Infantil</b>		LILACS
<b>Medicina Ribeirao Preto</b>	B1	
<b>Pediatric surgery international</b>	B2	
<b>SA Journal of Radiology</b>		Scielo SA / PubMed Central
<b>The Indian journal of radiology &amp; imaging</b>		PubMed Central
<b>UNILUS Ensino e Pesquisa</b>		International Standart Serial Number (ISNN)

**ANEXO A – Cariótipo com Banda G do paciente****Cariótipo com Banda G**

Material: Sangue Total em Heparina Sódica

Método : BANDAMENTO G (Metodo in house)

	Resultado
Número de células analisadas:	20
Resolução	: 400 BANDAS
Cariótipo	: 46,X,Yqh+

VALORES DE REFERENCIA: CARIOTIPO MASCULINO: 46,XY  
CARIOTIPO FEMININO : 46,XX

Obs.: Em todas as células analisadas, foi visualizado o aumento da heterocromatina do cromossomo Y, que é uma variante encontrada na população normal.

Assinado por Grazielle Dias Guimaraes / CRF - MG: 36577 em 08/08/2019 05:21:58. Hash: d29786a3a26b2eb0839d90b4a1c1891d

**ANEXO B – Análise cromossômica por array-CGH 400K (CGH+SNP)**

**ANÁLISE CROMOSSÔMICA POR array-CGH 400K (CGH+SNP)**

Material: Sangue total em EDTA

**RESULTADO**

arr(1-22)x2,(X,Y)x1

- Ausência de Variações no Número de Cópias (CNVs) clinicamente significativas.

**INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO**

- Ausência de CNVs conhecidamente associadas a uma condição genética.

**METODOLOGIA**

Plataforma de análise citogenômica de alta resolução para pesquisa de variações no número de cópias (CNV) e grandes regiões de perda de heterozigose (LOH). A metodologia se baseia em hibridação comparativa do DNA do paciente versus o DNA controle sobre lâmina de microarray com sondas representativas de regiões clinicamente significativas e SNPs. Esta plataforma possui maior concentração de sondas em regiões exônicas dos genes, aumentando a capacidade de detecção de CNVs em éxons únicos.

Para classificação das alterações e interpretação dos resultados, os dados de CNVs obtidos serão comparados a alterações já descritas em bancos de dados especializados.