

Associazione VACTERL/VATER

Definizione

Si tratta di un'insieme di malformazioni che colpisce differenti distretti anatomici: scheletrico, gastrointestinale, respiratorio, cardiaco e genito-urinario.

L'acronimo VACTERL/VATER identifica le seguenti malformazioni:

- V per anomalie Vertebrali, quali emivertebre, sinostosi e difetto di sviluppo delle coste (60-80 %);
- A per Ano imperforato o atresia Anale (55-90 %);
- C identifica le anomalie Cardiache (40-80 %) come il difetto del setto interventricolare, difetto del setto atriale e tetralogia di Fallot;
- TE per fistola Tracheo-Esofagea (50-80 %) ovvero una connessione persistente tra la trachea (condotto adibito al passaggio di aria) e l'esofago (canale in cui vi è il passaggio del bolo alimentare), con associata o meno l'atresia esofagea;
- R sta per anomalie Renali (60 %) quali agenesia, ectopia, idronefrosi o rene a ferro di cavallo;
- L indica anomalie degli arti (limbs in inglese) come l'agenesia del radio (60 %), aplasia o ipoplasia del pollice.

La variante VACTER/VATER-like identifica pazienti che presentano due tra le anomalie riportate sopra.

La variante VACTERL-H, dove H sta per idrocefalo, invece, è dovuta alla stenosi dell'acquedotto con formazione di idrocefalo. La trasmissione è più frequentemente di tipo X-linked e la prognosi è peggiore.

PREVALENZA 1 : 10000 a 1 : 40000 nati

Si tratta tuttavia di dati che richiederanno verifiche successive per l'ampia eterogeneità di malformazioni associate a questa patologia.

EZIOLOGIA

Si ipotizza che alla base delle malformazioni ci sia un difetto di sviluppo del campo morfogenetico: tali difetti, formati nella fase embrionale della blastogenesi, si presentano come anomalie politopiche ovvero in più distretti del corpo fetale. Ciò spiegherebbe la comparsa delle malformazioni in "cluster" ovvero raggruppate fra loro.

Discusso è anche il ruolo teratogeno di alcuni farmaci quali gli anticonvulsivanti, gli antagonisti dell'acido folico e l'alcol. L'adriamicina, un chemioterapico, causa un fenotipo simile alla VATER/VACTERL nei topi.

Il Diabete Mellito materno potrebbe predisporre alle malformazioni attraverso l'ipoglicemia, lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale come avviene nei figli di madri diabetiche tuttavia non spiegherebbe tali malformazioni nei figli di madri che non hanno il diabete.

Un ruolo importante è stato dato alla disfunzione di determinati pathway dell'embriogenesi quali quello di Sonic hedgehog (SHH) che si associa allo sviluppo dell'encefalo, degli arti e del rachide, al pathway di Notch associato alla formazione delle strutture cardiovascolari e delle vertebre e al pathway di FGF, il fattore di crescita dei fibroblasti, associato allo sviluppo degli arti, dei vasi sanguigni e del rachide.

PATOGENESI

- Le malformazioni nell'associazione VATER/VACTERL si sviluppano in differenti stadi dell'embriogenesi.
- Le strutture anatomiche coinvolte sono complessivamente assenti prima di 23 giorni dopo il concepimento e tendono a completarsi verso il 56° giorno dal concepimento. Le malformazioni si sviluppano quindi durante questa finestra di tempo.
- Le vertebre, in particolar modo quelle del distretto toracico ovvero le più colpite da malformazioni, si formano precocemente tra il 23° e il 32° giorno di embriogenesi. Le strutture anorettali, invece, si completano tra il 45° e il 56° giorno e anche dopo.
- Le strutture del cuore, del tratto tracheo-esofageo e le ossa dell'avambraccio si sviluppano tra il 29° e il 41° giorno

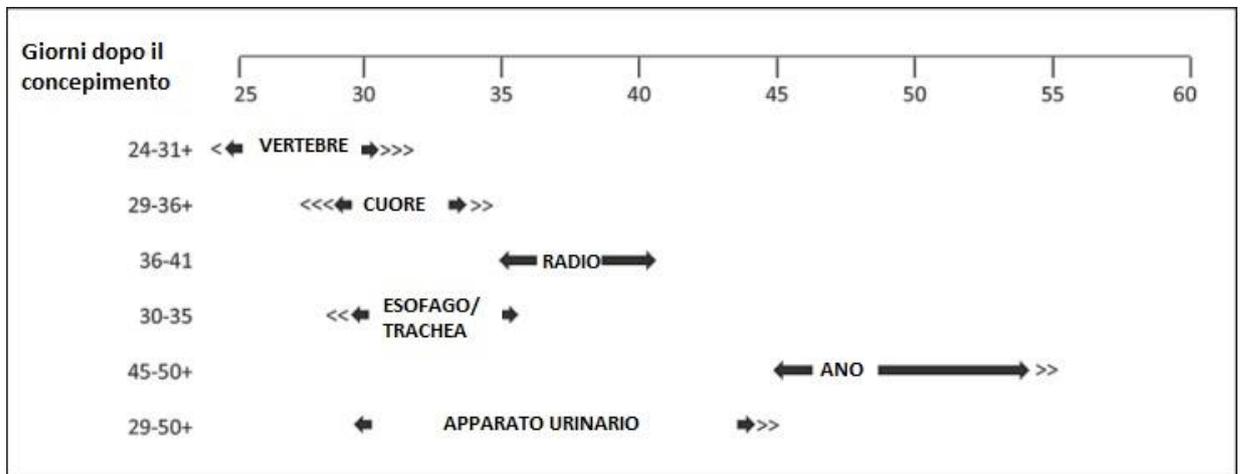




Figura 1: avambraccio con presenza del solo osso dell'ulna e assenza dell'osso del radio



Figura 2: curvatura patologica del rachide per verosimile emivertebra



Figura 3: difetto del setto interventricolare da malallineamento con aorta a cavaliere



Figura 4: presenza di tronco arterioso comune

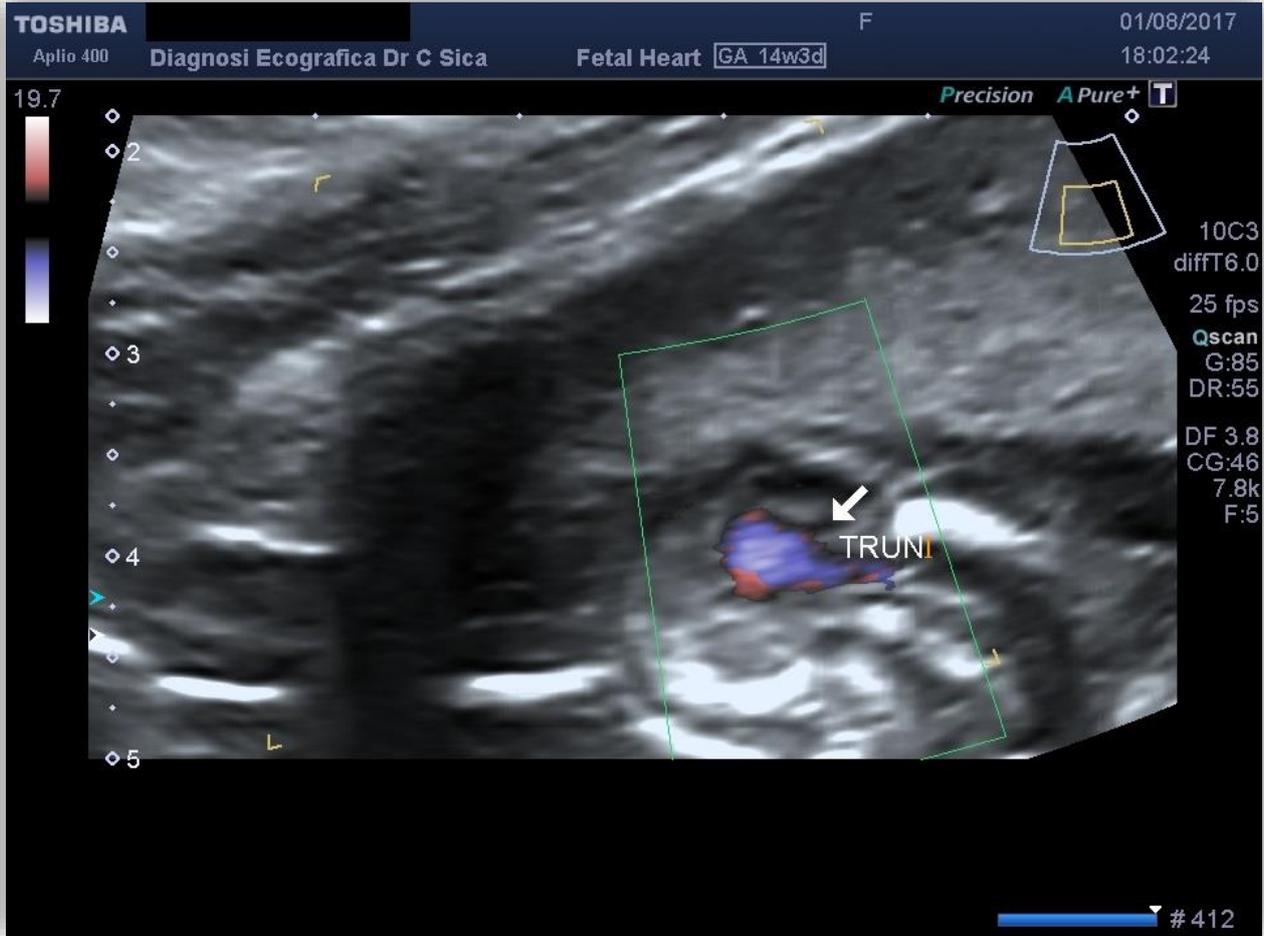


Figura 5: presenza di un unico vaso emergente dalla base del cuore

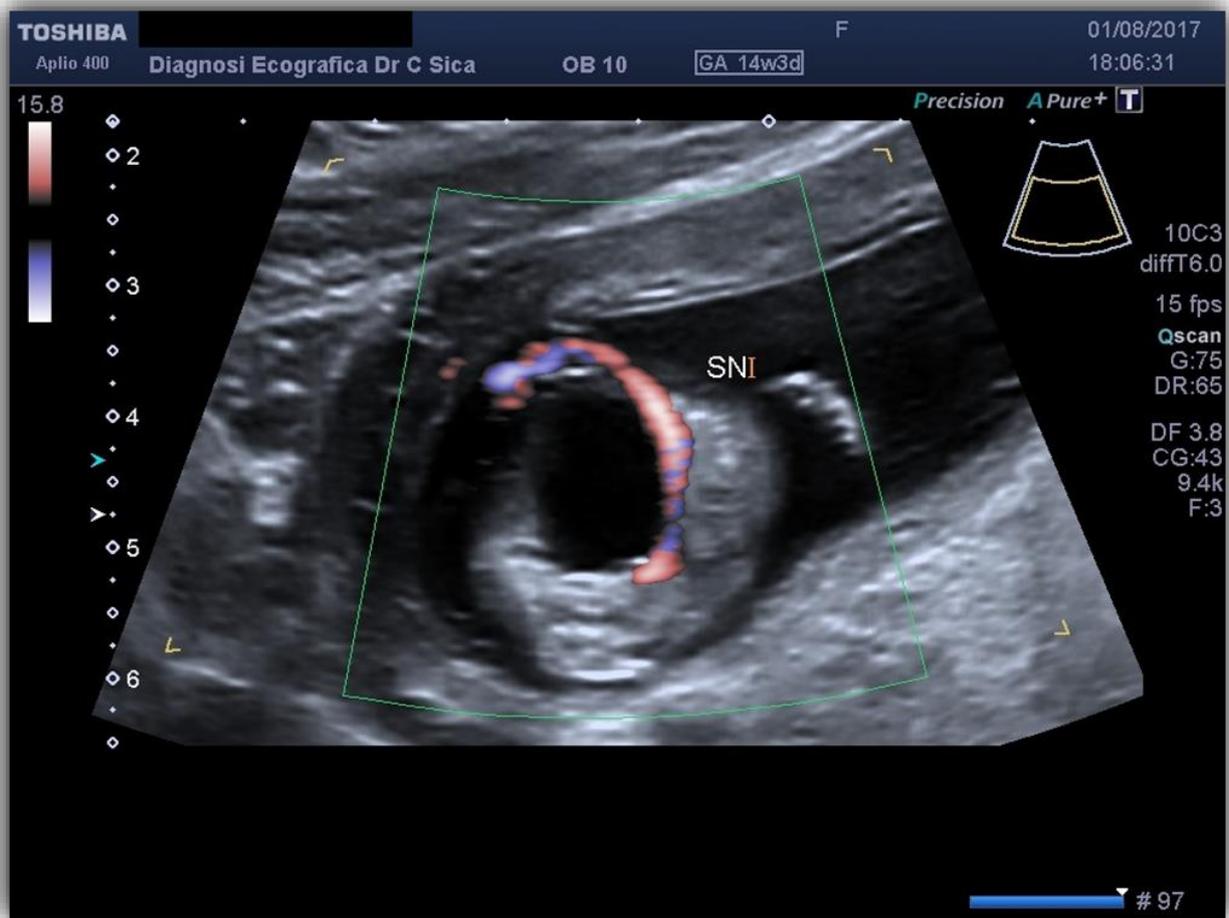
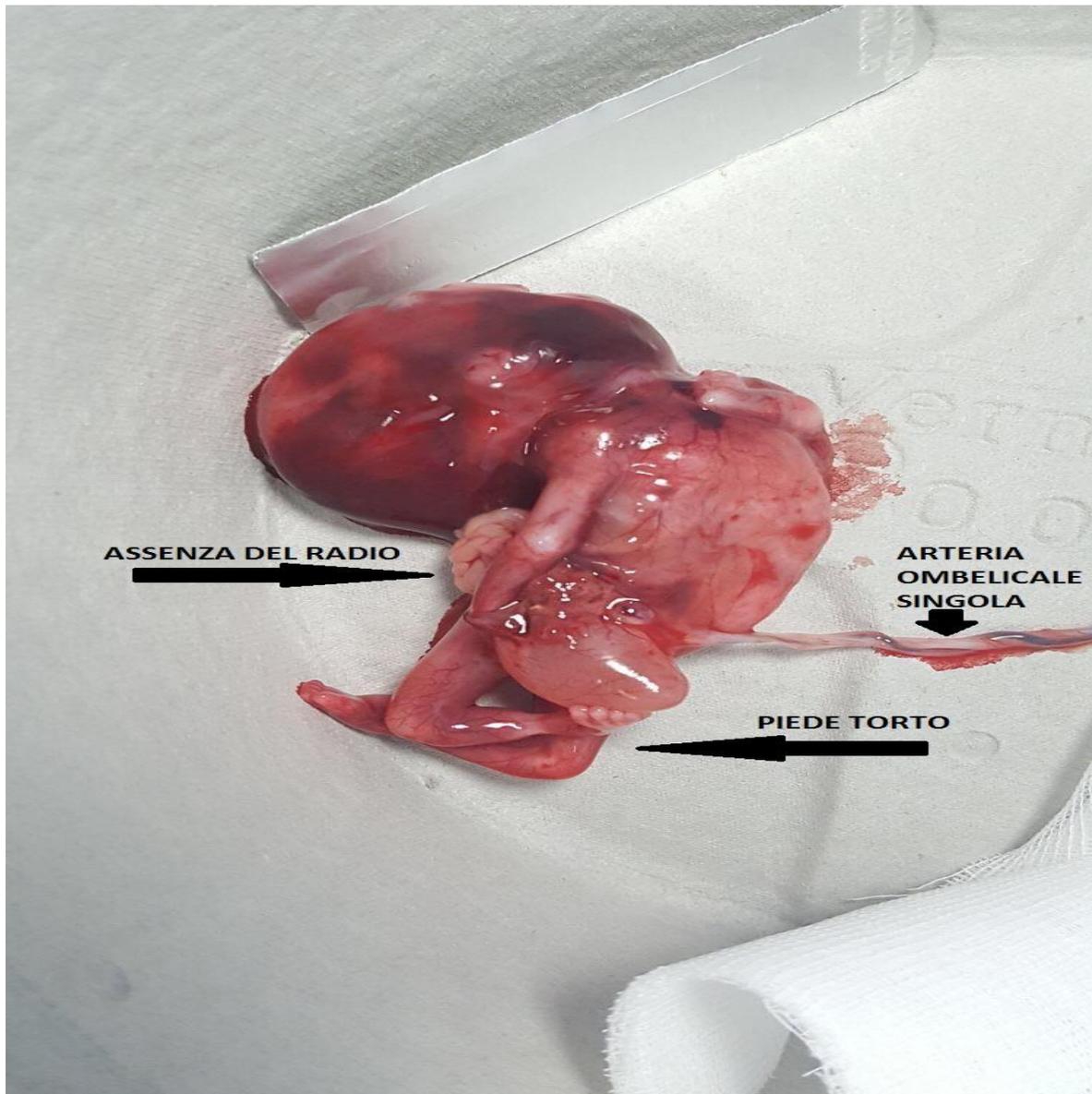


Figura 6: arteria ombelicale sinistra (singola)



Diagnosi prenatale

La diagnosi risulta complicata a causa dell'ampio spettro di anomalie che possono colpire i vari apparati. Durante l'ecografia strutturale si valutano i distretti più a rischio.

Con la visualizzazione coronale del rachide è possibile individuare difetti delle vertebre o una scoliosi tuttavia il difetto rachideo è molto difficile da identificare. A livello cardiaco, attraverso le varie scansioni, è possibile individuare una trasposizione dei grossi vasi, una Fallot o un difetto del setto interventricolare. A livello renale l'agenesia e l'ectopia del rene richiedono una attenta valutazione. L'agenesia del radio, invece, è uno dei segni più frequenti e anche di più forte sospetto diagnostico.

La visualizzazione di una arteria ombelicale singola può essere un campanello di allarme per difetti della sfera genito-urinaria. La presenza dell'ano imperforato non è diagnosticabile in utero. Inoltre un polidramnios e la mancanza della bolla gastrica possono far supporre una fistola tracheoesofagea anche se, nella mia esperienza, è il segno meno frequente.

Diagnosi ecografica della associazione VATER/VACTERL

Molto spesso il primo segno ecografico è rappresentato dal riscontro di una sola arteria ombelicale.

L'associazione VATER/VACTERL va in diagnosi differenziale con:

- **Sindrome di Alagille:** presenza di patologie vertebrali e cardiache ma anche colestasi, difetti oculari e neurologici oltre a una facies caratteristica.
- **Sindrome di Baller-Gerold:** qui vi sono anomalie del radio e anche dello sviluppo dell'anno ma anche craniosinostosi e anomalie della pelle;
- **Sindrome CHARGE:** presenza di patologie cardiache, genitourinarie e anche di fistola tracheo-esofagea ma anche atresia delle coane e delle orecchie, coloboma e difetti dei nervi cranici;
- **Sindrome di Currarino:** malformazioni della regione sacrale del rachide e dell'ano ma con sviluppo di una massa a livello pre-sacrale;
- **Sindrome di DiGeorge:** presenza di malformazioni cardiache e renali ma anche sviluppo di ipocalcemia, di anomalie del palato e dello sviluppo neurologico e immunologico;
- **Anemia di Fanconi:** l'agenesia del radio è il tratto distintivo ma vi sono anche altre malformazioni come nella VATER/VACTERL. Si distingue per anomalie midollari con difetto di produzione delle serie rossa, di quella bianca oltre a quella delle piastrine;
- **Sindrome di Feingold:** vi è atresia dell'apparato gastrointestinale oltre a difetti cardiaci e renali. Tuttavia presenta anche microcefalia, bassa statura e difetto di sviluppo delle dita;
- **Sindrome di Fryns:** presenza di malformazioni gastrointestinali, cardiaci e genitourinari ma anche difetto nella formazione del diaframma e dello sviluppo neurocognitivo;
- **Sindrome di Holt-Oram:** difetti cardiaci e degli arti ma anche problematiche inerenti allo sviluppo della conduzione cardiaca;
- **Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser tipo 2 o associazione MURCS:** presenza di anomalie vertebrali, renali, genitali e ano-rettali. Tuttavia presenta anche sindattilia e perdita dell'udito.
- **Sindrome oculo-auricolo-vertebrale:** anomalie vertebrali, cardiache, genitourinarie e degli arti ma anche difetto di formazione delle orecchie e dello sviluppo neurocognitivo e microsomia emifacciale.
- **Sindrome di Opitz G/BBB:** difetti dello sviluppo anale e cardiaco con fistola tracheoesofagea e ipospadia ma anche ipertelorismo e sindattilia;
- **Sindrome di Pallister-Hall:** presenza di ano imperforato e di anomalie renali e degli arti. Tuttavia vi è anche la presenza di amartomi ipotalamici, epiglottide bifida e ipoplasia del naso;
- **Sindrome di Townes-Brocks:** difetto di sviluppo dell'ano e del pollice oltre a anomalie renali e cardiache. Inoltre vi è presenza anche di displasia delle orecchie con perdita dell'udito.
- **Sindrome di VACTERL-H:** Ha le stesse caratteristiche dell'associazione VATER/VACTERL ma presenta inoltre idrocefalo che complica la prognosi.

PROGNOSI

- Risulta scarsa soprattutto se vi sono difetti cardiaci, agli arti o della sfera genitourinaria.
- Migliore outcome in caso di difetti della sola sfera gastrointestinale se trattati in centri specializzati.
- Lo sviluppo neurocognitivo è regolare (a eccezione della variante con idrocefalo) e in caso di ritardo bisogna valutare un'altra diagnosi.

Imaging del I trimestre:

Non offre un contributo dirimente alla diagnosi. Talvolta si riesce a identificare l'arteria ombelicale singola.

Imaging nel II trimestre:

risulta fondamentale per definire alcune delle malformazioni. Resta tuttavia una diagnosi difficile.