

Atresia traqueal y síndrome de Charge. Reporte de caso

Tracheal atresia and Charge syndrome. A case report

LUZ STELLA LÓPEZ RAMÍREZ¹, CATALINA ORTIZ PIEDRAHITA², MÓNICA ISABEL GUZMÁN BUSTAMANTE³,
MIGUEL RUZ MONTES⁴, MAURICIO ESTRADA⁵

Forma de citar: Atresia traqueal y síndrome de Charge. Reporte de caso.
López L, Ortiz C, Guzmán M, Ruz M, Estrada M. Rev CES Med 2007; 21 (1) 121-130

RESUMEN

La atresia traqueal es una condición poco frecuente en el recién nacido y su asociación con otras malformaciones ha sido reportada en la literatura en no más de 100 casos, entre estas asociaciones las malformaciones cardíacas complejas se registran con frecuencia. Se reporta un recién nacido de sexo femenino con diagnóstico de atresia traqueal acompañada de anomalías que sugieren Síndrome de CHARGE y una sobrevivida de 13 días.

PALABRAS CLAVE

Atresia traqueal

Agenesia traqueal

Síndrome de CHARGE

Cardiopatía congénita

¹⁻² Residentes Pediatría- Universidad CES.

³ Pediatra Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico- Clínica Cardiovascular Santa María- Medellín.

⁴ Pediatra intensivista, Residente de cardiología pediátrica- Clínica Cardiovascular Santa María- Medellín.

⁵ Médico Radiólogo- Instituto de Alta Tecnología Médica de Antioquia- Medellín.

Recibido 8 marzo / 2007 Revisado: 9 abril / 2007 Aceptado: 28 mayo / 2007

SUMMARY

Tracheal atresia is a infrequent condition in new born and its association with other malformations has been reported in literature with approximately 100 cases (the association with complex cardiac anomalies happens frequently). This report is about a newborn female with tracheal atresia and other associate anomalies that suggested an association with Charge syndrome, with a life period of 13 days.

KEY WORDS

Tracheal atresia

Tracheal agenesis

Charge síndrome

Congenital cardiopathy

INTRODUCCION

La atresia de la traquea, referenciada en la literatura como agenesia o aplasia, es una malformación congénita muy rara con prevalencia inferior a la observada para la traqueomalacia, la compresión externa de la traquea o la estenosis pura (1). Siendo un desorden letal, la agenesia se ha reconocido con desenlace fatal temprano a pesar de cirugía, observación confirmada desde 1989 con 48 casos reportados sin ninguna sobrevida (2).

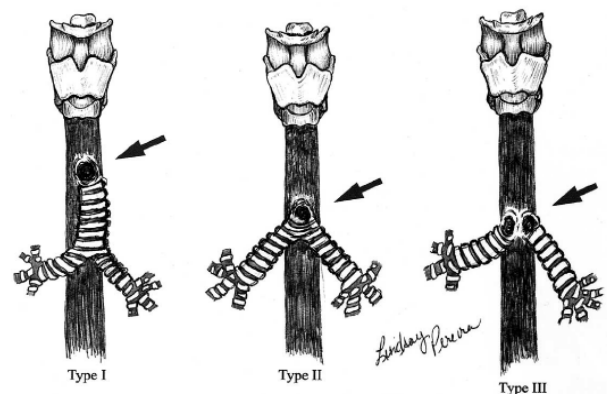
El defecto consiste en una parcial o total ausencia de la traquea debajo de la laringe permitiendo que el tracto respiratorio inferior se conecte con el tracto gastrointestinal por medio de una fístula traqueo-esofágica distal o bronco-esofágica, situación que en general es incompatible con la vida. Si bien la mayoría de los casos están asociados a anomalías cardíacas y del tracto digestivo o genitourinario, debemos sospechar el caso en todo recién nacido con historia de polihidramnios, ausencia de llanto, estrés respiratorio inexplicado y dificultades en la intubación (3).

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Si bien a partir del primer caso notificado por Payne en 1900 y de otros 100 o mas descritos en la literatura (4), la revisión de Holinger *et al* sobre 73 000 admisiones al Children's Memorial Hospital de Chicago en un periodo de 15 años, sugiere una incidencia de la anomalía de 0,002 %, con mayor impacto en el sexo masculino (relación de 2:1); en todos los casos fue relevante la asociación con prematuridad y polihidramnios (5).

Partiendo de la observación de que la clasificación de la atresia traqueal se basa en la ausencia y extensión del remanente traqueal (6), muchas clasificaciones han sido propuestas pero la más utilizada es la de Floyd (figura 1) (7): en ella, la denominación tipo 1 registra un corto segmento de la traquea que se conecta al esófago anterior (frecuencia del 13 %), en la tipo 2 la vía aérea y el esófago son fusionados a nivel de la carina sin remanente traqueal (frecuencia del 65 %) y la tipo 3 con los bronquios derecho y el izquierdo directamente procedentes desde el esófago (frecuencia del 22 %).

Figura 1. CLASIFICACIÓN DE FLOYD DE LA ATRESIA ESOFÁGICA. En todos los tres tipos existe la fístula traqueo- esofágica (ver flecha). (7)



En la mayoría de las series –no mas de 100 casos– la asociación de otras malformaciones con la atresia traqueal (agenesia traqueal) coexiste con anoma-

lías del tracto respiratorio inferior y cardiacas, estas últimas de índole muy complejo (8). Evans *et al* sugiere que la atresia traqueal no es un fenómeno aislado si no parte de diferentes síndromes como el de TARD (malformaciones cardiacas complejas, atresia traqueo-esofágica, atresia duodenal y malformaciones del radio) y la anomalía de VACTER (malformaciones vertebrales, anales, renales, cardiacas y defectos de las extremidades) (6, 9). Son cuatro los grupos asociados de anomalías:

Grupo I. Anomalías restringidas a la laringe, traquea y sistema cardiovascular.

Grupo II. Defectos cardiacos severos y anomalías de la lobulación pulmonar.

Grupo III. Anomalías caudales y torácicas con alteraciones anales y renales.

Grupo IV. Defectos cardiacos complejos, vasos aberrantes, anomalías en la lobulación pulmonar y otras anomalías del intestino primitivo.

PATOGENÉISIS

La patogénesis exacta de la atresia traqueal es desconocida pero especulativamente se propone la hipótesis de un foco vulnerable durante la embriogenesis del sistema respiratorio. Una vez éste se forma a partir del divertículo ventral que surge del intestino primitivo (aproximadamente día 26 de vida intrauterina), se acompaña en los siguientes diez días de la formación de la hendidura laringotraqueal encargada de originar el septo traqueo esofágico divisorio de las dos estructuras, el mismo que efímeramente puede sucumbir por muerte programada celular y establecer la anomalía. De otro lado, el desarrollo pulmonar depende no sólo de una suficiente cantidad de líquido pulmonar sino del adecuado movimiento respiratorio fetal, el mismo que puede estar conservado si hay presencia de una fístula que garantice un adecuado fluido hacia el interior de los pulmones (10-12).

DIAGNÓSTICO Y MANEJO

El ultrasonido prenatal en el cuidado primario de la gestante es de elemental procedencia ante la historia de polihidramnios como paso inicial en la detección de la afectación; el margen de sospecha se puede ampliar si el prematuro con peso inferior a 2 500 gramos tiene esfuerzo respiratorio severo con mínimo intercambio gaseoso, con llanto no audible a la auscultación o si registra una intubación orotraqueal imposible. En todos los casos los afectados mantienen la ventilación alveolar por la fístula traqueo-esofágica o bronco-esofágica mientras se instala un sistema de ventilación asistida (13).

Si bien la ventilación mecánica obligadamente emplea al esófago y produce distensión gástrica, el aire asciende retrógradamente para llegar por la fístula hasta los pulmones; la marcada distensión abdominal aumenta la presión local disminuyendo el volumen corriente pulmonar, empeorando la ventilación y el cuadro clínico. La placa de tórax visualiza el tubo endotraqueal posterior con ausencia de la columna de aire en la traquea, situación que puede revelarse mas fácilmente con el empleo de material contrastado, evidenciando un saco ciego traqueal y la presencia de fístula. La tomografía de vía aérea superior confirmaría el diagnóstico (14). En la mayoría de los casos, una vía aérea orofaríngea con presión positiva, provee un periodo de gracia mientras se definen las estrategias de manejo definitivo.

En la anomalía tipo I, el tubo endotraqueal puede instalarse bajo visualización directa; en las formas II y III, las técnicas de intubación esofágica requieren de pericia y de aditamentos con tubos mas largos que arriben justo hasta la comunicación bronquial manteniendo la vía aérea permeable; en todos los casos la sonda nasogástrica es fundamental para aspiración y descompresión del aire en el estomago. Luego de estabilizar la vía aérea se realiza la evaluación de otros sistemas buscando malformaciones asociadas especialmente del sistema nervioso central (SNC) y cardiovascular.

Cada paciente en particular debe contar con un equipo interdisciplinario de análisis para calificar la severidad de otras malformaciones coexistentes puesto que la experiencia derivada de la literatura se inclina hacia un pronóstico adverso a pesar de esfuerzos quirúrgicos con alta tecnología. En ningún caso se conoce de sobrevida superior a la primera década de la vida aún contando con 3 reportes anecdóticos de sobrevida entre los 5 a 10 años luego de numerosas intervenciones (15, 16, 18). Definitivamente el reemplazo de una porción del segmento de vía aérea superior agénético se dificulta por carecer el tejido protésico de las características del epitelio traqueal ciliado que ayudan en el barrido muco ciliar y que soporten los cambios de presión y los movimientos del árbol traqueo-bronquial.

SÍNDROME DE CHARGE

El síndrome de CHARGE (Síndrome de Hall-Hittner, 1979) es un desorden pleomórfico representado por un acrónimo descrito por Pagon *et al*, del cual se derivan las características que lo conforman. Cada letra hace alusión a la primera palabra en inglés de la malformación asociada. Si bien inicialmente se denominó asociación CHARGE, progresivamente la confirmación de las anomalías consecuentes con un patrón clásico de presentación clínica y el descubrimiento del gen CHD7 como causante de la enfermedad (8q12.1) le dieron el carácter de síndrome singularizado por microdelecciones del gen con incidencia de 1 en 8 500 nacidos vivos (19, 20-22); siendo una nosología poco frecuente y de impacto esporádico, se asocia con frecuencia de recurrencia del 1%, con transmisión padre-hijo comprobada y con concordancia entre gemelos monocigotos (21, 22).

El acrónimo representa un grupo variado de malformaciones con coloboma de iris, retina y/o nervio óptico, defecto cardíaco, atresia de coanas, retardo del crecimiento y del desarrollo, defectos genitales y anomalías de las orejas y/o sordera; otros hallazgos y variantes pueden ser las fisuras

orofaciales, las anomalías craneofaciales, las anomalías renales, la fístula traqueo-esofágica, la atresia traqueal o esofágica y la secuencia de DiGeorge. Igualmente se han encontrado pacientes con parálisis del nervio facial, paladar hendido y alteraciones comportamentales (23-25).

Antiguamente para hacer el diagnóstico de este síndrome se necesitaban 4 de 6 criterios y al menos uno de los mayores, pero desde 1998 Verloes y Blake proponen varias características clínicas para el diagnóstico preciso de la entidad. Son criterios mayores el coloboma del iris o de la coroides con o sin microftalmia, la atresia de las coanas y la hipoplasia de los canales semicirculares; son criterios menores la disfunción rombo encefálica: disfunción de tallo cerebral, parálisis de nervios VII a XII y sordera neurosensorial; las malformaciones de órganos mediastinales (corazón, esófago), la disfunción hipotálamo-hipofisiaria, las anomalías del oído medio o externo y el retardo mental.

Con la anterior taxonomía el síndrome de CHARGE se considera típico, parcial y atípico; los casos típicos comprenden 3 criterios mayores o dos mayores y dos menores; para los casos parciales se necesitan 2 mayores mas uno menor y los casos atípicos necesitan dos criterios mayores pero no menores o dos menores y uno mayor (26).

Dentro de los aproximados 400 casos reportados en el mundo, las características clínicas más frecuentes son (27):

- Dimorfismo: facies cuadradas con diámetro bifrontal estrecho, puente nasal amplio, boca pequeña, labio superior en forma de V y paladar hendido en un 15 %.
- Anormalidades oculares: coloboma corioretiniano (75-90 % de los casos) con visión preservada.
- Anormalidades auditivas y vestibulares en los tres segmentos del oído (95 a 100 % de los casos): apéndices preauriculares, hipoplasia del canal auditivo, microtia y malformaciones del pabellón auricular.

- Atresia de coanas y anomalías en vías respiratorias (35 a 65 % de los casos): agenesia traqueal evidenciada en nuestro caso.
- Cardiopatía congénita (60 a 85 % de los pacientes) con predominio de defectos conotruncales y de lesión del lado derecho del corazón; la tetralogía de Fallot, el doble tracto de salida del ventrículo derecho y las comunicaciones auriculoventriculares son los defectos cianóticos más comunes: aproximadamente un 75 % de los pacientes con cardiopatías congénitas requieren cirugía (28).

CASO CLÍNICO

Mujer con 38 semanas de gestación, antecedentes prenatales de retardo severo del crecimiento intrauterino, polihidramnios y doble tracto de salida del ventrículo derecho con comunicación interventricular (CIV). Nace bajo cesárea programada, 2 000 gr, 45 cm, Apgar de 1 al minuto, de 5 a los 5 minutos y 7 a los 10 minutos (adaptación neonatal conducida), bradicárdica, cianótica e hipotónica. Se procede con máscara laríngea, maniobras de resucitación cardiopulmonar, intubación (TOT) y sonda orogástrica (SOG). Primer control radiológico (Imagen 1) con neumotórax izquierdo, TOT desplazado hacia la izquierda, hiperinsuflación hemotórax izquierdo y atelectasia del lóbulo superior derecho; marcada distensión de asas intestinales y línea radiolúcida paracardiaca derecha que estaría en probable relación con distensión esofágica. No hay alteraciones en las estructuras óseas visibles. Ecocardiograma que reporta estenosis pulmonar severa con doble tracto de salida del ventrículo derecho (DTSVD) (Imagen 2).

Examen físico con coloboma bilateral en el iris, facies cuadradas con mejillas planas y orejas de implantación baja prominentes, con pabellón auricular en forma de "cuchara"; persistente sialorrea y sonda oro-gástrica con burbujas en bolsa de recolección a tensión por presencia de aire lo que crea la sospecha de una fístula traqueo-esofágica. Venti-

lación mecánica con fuga, volúmenes corrientes bajos (menores de 10 cc/kg), episodios de desaturación e hipoperfusión que sugieren descompensación cardiovascular por cierre del ductus entonces se propone realizar una fístula BT urgente. En el posquirúrgico inmediato requirió cambio de tubo orotraqueal (TOT) y durante una difícil intubación se verifican cuerdas vocales proximales a una bolsa ciega al final, se procede a una intubación retrograda y se indica tomografía axial computarizada (TAC) con reconstrucción 3D de vía aérea superior por sospecha de malformación en este sitio.

Imagen 1. TOT DESPLAZADO A LA IZQUIERDA, SILUETA CARDIOMEDIÁSTÍNICA NORMAL, HIPERINSUFLACIÓN AÉREA IZQUIERDA Y ATELECTASIA DEL LÓBULO SUPERIOR DERECHO. MARCADA DISTENSIÓN DE ASAS INTESTINALES Y LÍNEA RADIOLÚCIDA PARACARDIACA DERECHA QUE ESTARÍA EN PROBABLE RELACIÓN CON DISTENSIÓN ESOFÁGICA.



En el TAC (imagen 3) revela presencia de epiglotis y de cuerdas vocales falsas, ausencia de vía aérea por debajo de estas con desplazamiento progresivo del tubo endotraqueal hacia el esófago y saco ciego a la altura de las cuerdas vocales; presencia de fístula en el esófago de donde parten ambos bronquios corroborando que el TOT y la SOG están en el esófago distendido al igual que las asas intestinales y atelectasia de todo el campo pulmonar izquierdo. Por reconstrucción coronal la distancia desde el saco

ciego a la fístula es de 7,3 cms con emergencia independiente desde el esófago del bronquio superior inmediatamente por encima de la fístula esófa-

go carinal, hallazgo que se correlaciona con la atelectasia independiente en la placa de tórax inicial.

Imagen 2. A: CIV SUBAORTICA, VI: VENTRÍCULO IZQUIERDO, VD: VENTRÍCULO DERECHO, AI: AURÍCULA IZQUIERDA, AD: AURÍCULA DERECHA. B: DOBLE TRACTO DE SALIDA DE VENTRÍCULO DERECHO. AO: AORTA, PO: PULMONAR, VD: VENTRÍCULO DERECHO.



Evoluciona con acidosis metabólica severa persistente (pH 6.7, PCO₂ 115 mmHg, PO₂ 26 mmHg, HCO₃ 14, exceso de base -24), volúmenes corrientes muy bajos, distensión abdominal severa e hipoperfundida. Fallece en el post quirúrgico a los 13 días de vida por hipoxia severa secundaria a atresia traqueal. No fue posible su necropsia ni estu-

dios genéticos. Radiografía de tórax postmortem (bario, imagen 4) muestra paso del medio de contraste por el TOT (adyacente a la fístula) hacia bronquio derecho. La SOG adecuadamente posicionada con extremo distal en el cuerpo gástrico con paso del medio de contraste hasta la fístula carinal.

Imagen 3. TAC DE TÓRAX

A. EN CORTES AXIALES LA EPIGLOTIS, LAS CUERDAS VOCALES FALSAS Y LA AUSENCIA DE VÍA AÉREA POR DEBAJO DE ÉSTAS CON DESPLAZAMIENTO PROGRESIVO DEL TUBO ENDOTRAQUEAL HACIA EL ESÓFAGO.

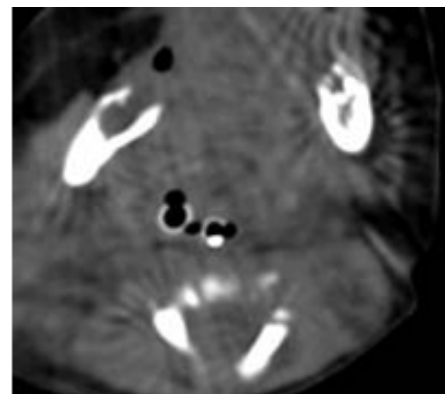
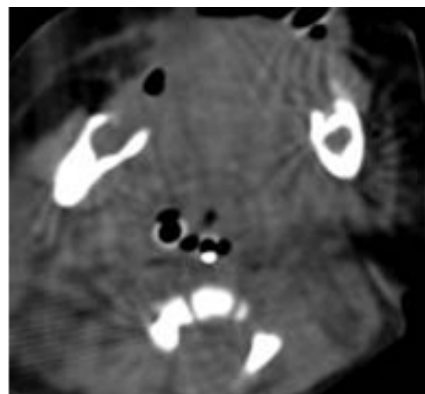
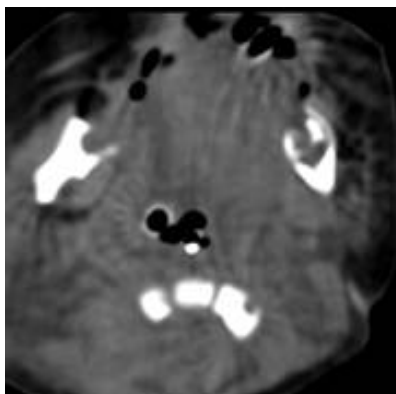


Imagen 3. TAC DE TÓRAX

B. EN LOS CORTES SAGITALES ES EVIDENTE EL SACO CIEGO A LA ALTURA DE LAS CUERDAS VOCALES. EN LOS AXIALES INFERIORES SE DEMUESTRA LA PRESENCIA DE FÍSTULA DE ESÓFAGO DE LA CUAL SE ORIGINAN AMBOS BRONQUIOS, EL TOT Y LA SOG, DISTENSIÓN DEL MISMO Y ASAS INTESTINALES, ATELECTASIA DE TODO EL CAMPO PULMONAR IZQUIERDO Y CAMBIOS POSQUIRÚRGICOS EN LAS ESTRUCTURAS ÓSEAS

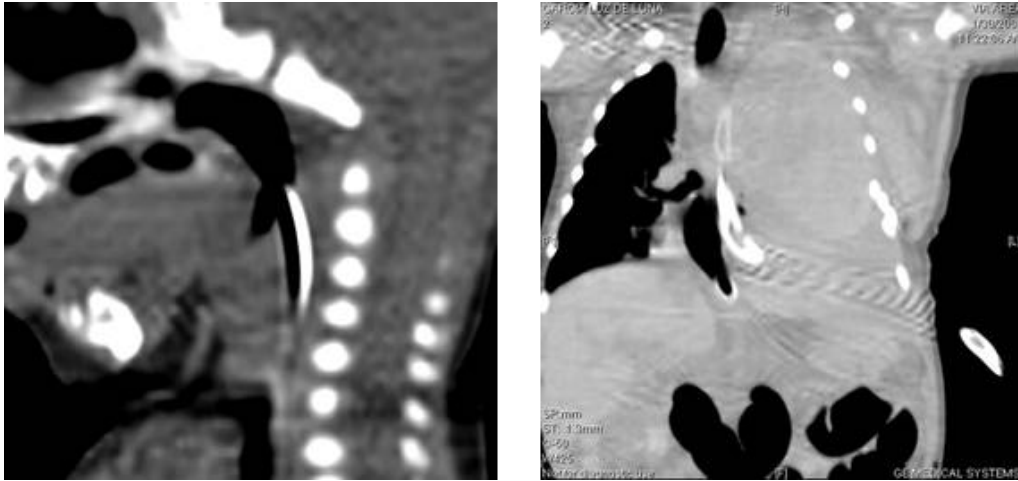


Imagen 3. TAC DE TÓRAX

C. SE OBSERVA EN LA RECONSTRUCCIÓN CORONAL LA DISTANCIA DESDE EL SACO CIEGO A LA FÍSTULA DE 7,3 CMS, IGUALMENTE EN LOS CORTES CORÓNALES POSTERIORES SE OBSERVA LA EMERGENCIA INDEPENDIENTE DESDE EL ESÓFAGO, INMEDIATAMENTE POR ENCIMA DE LA FÍSTULA ESÓFAGO CARINAL, DEL BRONQUIO SUPERIOR.

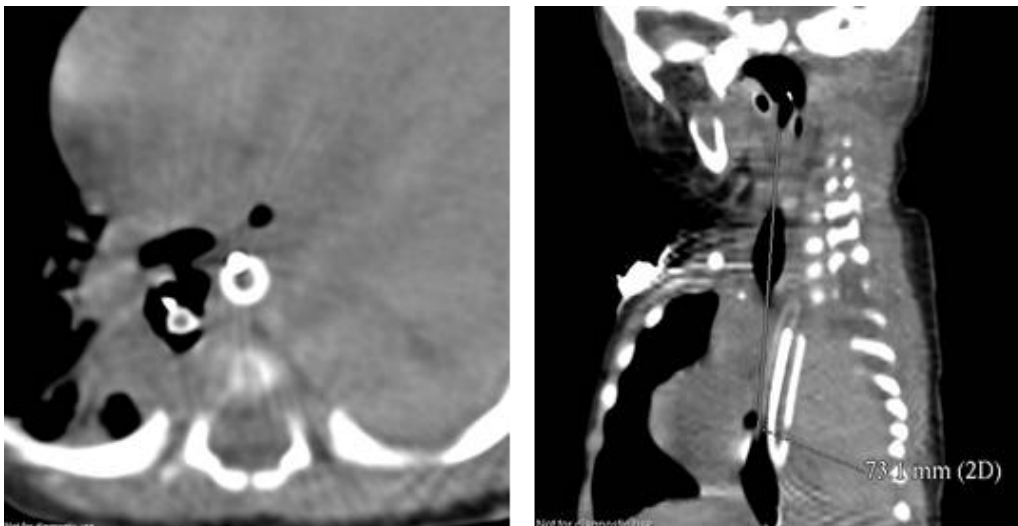
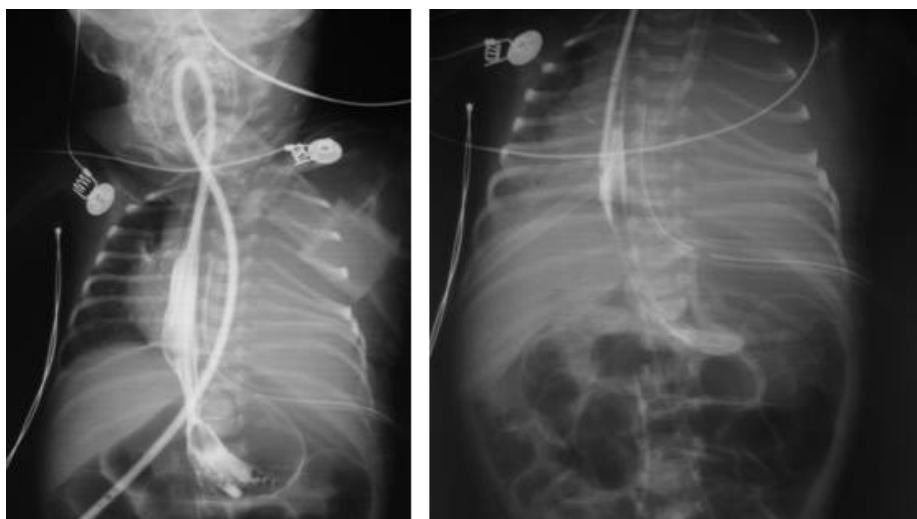


Imagen 4. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX CON BARIO. FÍSTULA TRAQUEO- ESOFÁGICA PASO DEL MEDIO DE CONTRASTE POR TUBO ENDOTRAQUEAL (ADYACENTE A LA FÍSTULA) HACIA EL BRONQUIO DERECHO. LA Sonda OROGÁSTRICA ADECUADAMENTE POSICIONADA CON EXTREMO DISTAL EN EL CUERPO GÁSTRICO CON PASO DEL MEDIO DE CONTRASTE HASTA LA FÍSTULA CARINAL.



DISCUSIÓN.

Aunque la atresia traqueal no es lo común en el Síndrome de CHARGE, no es excluyente. La paciente presentó antecedentes prenatales que asocian anomalías de la vía aérea superior como el polihidramnios, con historia de retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU). La TAC con reconstrucción en 3D confirma atresia traqueal tipo III según la clasificación de Floyd. Clínicamente el coloboma de iris bilateral y las anomalías auriculares externas aunadas a la estenosis pulmonar severa con doble tracto de salida del ventrículo derecho (malformación cardiaca compleja conotruncal) evidencian no solo la malformación mayor sino la asociación con otras malformaciones que la hicieron compatible con síndrome de CHARGE atípico según la clasificación de Verloes.

No se realizaron estudios de imágenes de oído interno para determinar la ausencia de canales semicirculares (posible demostración de caso típico) y sólo se verificó la anomalía en la anatomía externa del oído.

Acorde con lo referenciado en la literatura, la atresia traqueal no es un fenómeno aislado sino asociado a anomalías como las cardiopatías congénitas, las mismas que bien pueden ser heterogéneas como un evento aislado o relacionadas con otras malformaciones, evidentes en esta presentación de caso. Estudios realizados en recién nacidos vivos revelan que aproximadamente 5-10 % de las cardiopatías congénitas son manifestación de una alteración cromosómica, 3-5 % son parte de un síndrome malformativo y tan solo 1-2 % se derivan de daño teratogénico.

Destacamos la gran utilidad de la tomografía multicorte en el diagnóstico de este tipo de malformaciones siempre que se incluyan múltiples planos, navegación endobronquial y reconstrucciones en 3D, con resultados muy superiores en sensibilidad y especificidad a los derivados del esófago con bario anulando las posibles co-morbilidades y riesgos de bronco aspiración, daño pulmonar, choque, apnea, neumonía o síndrome de dificultad respiratoria (29, 30).

En la búsqueda del método ideal de apoyo para el diagnóstico la fibrobroncoscopia resulta menos útil en neonatos, no sólo por su límite de tiempo, no

mas de 30 a 45 segundos para su realización, sino por el sistema rígido que se emplea, consecutivamente con probabilidades de hipoxia, laringoespasmio, neumotórax, edema de vía aérea y sangrado (31). Sugerimos que en todo paciente con evidencia de alguna malformación mayor, se descarten otras malformaciones asociadas que podrían ser prioridad empleando ayudas diagnósticas de punta como la tomografía multicorte y la ecocardiografía doppler modo 2M.

CONCLUSIONES

Se presenta un caso de atresia traqueal tipo III según la clasificación de Floyd (100% mortal) asociado a malformaciones cardiacas, oculares y auditivas, correspondiente con un síndrome de CHARGE atípico según la clasificación de Verloes.

Las anomalías congénitas de vía aérea superior de nuestro caso estuvieron acompañadas de malformaciones complejas (cardiopatía congénita) que limitaron aun más el pronóstico neonatal. Siendo la atresia traqueal una malformación muy rara -tan solo unos 100 casos reportados en la literatura (4, 10)- su presencia sugiere la determinación de un síndrome de CHARGE (28, 29); sucesivos progresos en el conocimiento genético de este trastorno harán mas fácil la identificación de mutaciones específicas en el gen responsable (CHD7) demostrando relación causa efecto en la mayoría de los casos y clarificando su pronóstico.

Este síndrome, asociado a otras malformaciones mediastinales no tan severas como fístula traqueo-esofágica pueden alejar un poco el margen de la letalidad; todo diagnóstico de atresia traqueal requiere manejo temprano y estabilización de la vía aérea con máxima prioridad. En circunstancias como las expuestas, los métodos diagnósticos invasivos requeridos son de tecnología específica con el animo de reconstituir imaginológicamente vía aérea; el equipo humano colaborativo debe poseer entrenamiento en vía aérea difícil. Casos menos severos deben brindar toda oportunidad de prolongar la expectativa de vida del paciente con un diagnóstico temprano, especialmente si se cuenta con tomografía helicoidal multicorte; innovadores

métodos de manejo a largo plazo pueden permitir nuevas expectativas terapéuticas de estos niños.

Agradecimiento al Doctor Juan Manuel Alfaro por su apoyo en la corrección de estilo y al Doctor José Víctor de Fex por el apoyo en la interpretación de las imágenes diagnósticas.

REFERENCIAS

1. Ken W. Altman, Ralph F. Wetmore, Roger R. Marsh. Congenital Airway Abnormalities in Patients Requiring Hospitalization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125:525-528.
2. E. M. Diaz Jr, J. M. Adams, H. K. Hawkins and R. J. Smith. Tracheal agenesis. A case report and literature review. Vol. 115 No. 6, June 1989.
3. De Jose Maria, B, Drudis, R, Monclus, E, et al. Management of tracheal agenesis. *Pediatric Anaesth* 2000; 10:441.
4. Van Venedaal MB, Liem KD, Marres HA. Congenital absence of the trachea. *Eur J Pediatr* 2000;159:13.
5. Weil RJ. Pathological quiz case 1. Tracheal Agensis (Floyd's Type II). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:804-807.
6. Kerschner, J, Klotch, DW. Tracheal agenesis: a case report and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:123.
7. Floyd, J, Campbell, DC, Dominy, DE. Agensis of the trachea. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86:557.
8. Van Venedaal MB, Liem KD, Marres HA. Congenital absence of the trachea. *Eur J Pediatr* 2000;159:8-13.
9. Evans, JA, Greenberg, CR, Erdile, L. Tracheal agensis revisited: analysis of associated anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 82:415.
10. Moore KL. The respiratory system. In: *The developing human, clinical oriented embryology*, 3rd edition. Philadelphia, PA:WB Saunders Company; 1982:217.

11. Qi BQ, Beasley SW. Preliminary evidence that cell death may contribute to separation of the trachea from the primitive foregut in the rat embryo. *J Pediatr Surg* 1998;33:1660–1665.
12. Scurry JP, Adamson TM, Cussen LJ. Fetal lung growth in laryngeal atresia and tracheal agenesis. *Aust Paediatr J* 1989;25:47-51
13. De Jose Maria B, Drudis R, Monclus E, et al. Management of tracheal agenesis. *Paediatr Anaesth* 2000;10:441–444.
14. Pumberger W, Metz V, Birnbacher R, Hormann M. Tracheal agenesis: evaluation by helical computed tomography. *Pediatr Radiol* 2000;30:200–203.
15. Diaz EM, Adams JM, Hawkins HK, Smith RJH. Tracheal agenesis. A case report and literature review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:741–745.
16. Fonkalsrud EW, Martele RR, Maloney JV. Surgical treatment of tracheal agenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;45:520–525.
17. Jacobs JP, Quintessenza JA, Andrews T, et al. Tracheal allograft reconstruction: the total North American and worldwide pediatric experiences. *Ann Thorac Surg* 1999;8:1043–1051.
18. Eiso Hiyama, Takashi Yokoyama, Toru Ichikawa, Yuichiro Matsuura. Surgical management of tracheal agenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:830-833.
19. Blake KD, Danvenport SLH, Hall BD, et al. CHARGE Association: An Update and review for the primary Pediatrician. *Clin Pediatr*. 1998;37:159-174.
20. MCJ. Jongmans. CHARGE Síndrome: the phenotypic spectrum of mutations in CHD7 gene. *J. Med. Genet.* 2006;43:306-314.
21. Issekutz KA, Graham Jr JM, Prasad C, Smith IM, Blake KD: An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet A* 2005; 133:309-317.
22. Blake KD, Danvenport SLH, Hall BD, et al. CHARGE Association: An Update and review for the primary Pediatrician. *Clin Pediatr*. 1998;37:159-174.
23. Aracena M. Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. *Rev Chil Pediatr* 2003;74:4:426-431
24. Farquhar J, Carachi R, Raine PA: Twins with esophageal atresia and the CHARGE association. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 56– 58.
25. www.sordoceguera.org/Sordoceguera/Genetica_y_Sindromes/Sindrome_CHARGE.htm
26. Verloes A: Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 306– 308.
27. Sanlaville Damien. CHARGE Syndrome: an update. *European Journal of Human Genetics* (2007), 1–11
28. Levin DL, Muster AJ, Newfeld EA, Paul MH: Concordant aortic arch anomalies in monozygotic twins. *J Pediatr* 1973; 83:459-461
29. Suat Fitoz, Çetin Atasoy, Aydın Yagmur, Serdar Akyar, Ays e Erden. Three-Dimensional CT of Congenital Esophageal Atresia and Distal Tracheoesophageal Fistula in Neonates: Preliminary Results. Hüseyin Dindar. *AJR* 2000;175:1403–1407
30. Ana Gimenez, Tomás Franquet, Jeremy J. Erasmus, Santiago Martí nez, Pilar Estrada. Thoracic Complications of Esophageal Disorders. *RadioGraphics* 2002; 22:S247– S258.
31. Christoph M. Heyer, Thomas G. Nuesslein, Tracheobronchial Anomalies and Stenoses: Detection with Low-Dose Multidetector CT with Virtual Tracheobronchoscopy—Comparison with Flexible Tracheobronchoscopy. *Radiology*. 2007; 242.

