



Síndrome de Heterotaxia: Un caso raro y mortal de malformación congénita



ARGENTINA

Heterotaxia Syndrome: A rare and fatal case of congenital malformation

Schmidt, Leonel Iván; Zárate, Lautaro Nahuel; Antoniazzi Pozzer, Guido Gracián; Sandoval Obregón, Joaquín; Perrotta Villacorta, María Pilar; Mijalec, Alexander; Abuin, Gustavo; Gorodner, Arturo Martín

Universidad Nacional del Nordeste [U.N.N.E.] - Facultad de Medicina - Cátedra II de Anatomía Humana Normal - Sargento Cabral, Corrientes, Argentina.

E-mail de autor: Guido.Gracian.Antoniazzi.Pozzer.guidoantoniazzi11@gmail.com

Resumen

El Síndrome de Heterotaxia es una anomalía congénita donde ocurren defectos sincrónicos del campo de desarrollo primario lo que causa defectos en la lateralización y, en consecuencia, el desarrollo anormal del eje izquierda-derecha. Se describen dos modalidades principales, el isomerismo derecho (Asplenia) e izquierdo (Poliesplenia) con una frecuencia de 1 cada 20000 nacidos vivos para el primero y 1 cada 10000 nacidos vivos para el segundo. A continuación, se presenta el caso de un espécimen fetal con Síndrome de Heterotaxia con Isomerismo Derecho (Asplenia) fijado y conservado en formaldehído al 10%. El mismo presenta ambas aurículas y orejuelas con morfología derecha, un drenaje pulmonar anómalo y ausencia del seno coronario. Además, se acompaña de atresia pulmonar con hipoplasia de ventrículo izquierdo. Por otro lado, ambos pulmones presentan morfología derecha con 2 cisuras y 3 lóbulos. Por último, a nivel abdominal, el hígado y estómago se encuentran localizados en la línea media acompañados de una ausencia del bazo. Estos hallazgos fueron analizados y se reportaron de acuerdo con la literatura científica disponible.

Palabras clave: Cardiopatías Congénitas; Síndrome de Heterotaxia; Asplenia.

Abstract

Heterotaxy Syndrome is a congenital anomaly where synchronous defects of the primary developmental field occur, causing defects in lateralization and, consequently, abnormal development of the left-right axis. Two main modalities are described, right isomerism (asplenia) and left isomerism (polysplenia) with a frequency of 1 in 20,000 live births for the first and 1 in 10,000 live births for the second. Below, we present the case of a fetal specimen with Heterotaxy Syndrome with Right Isomerism (Asplenia) fixed and preserved in 10% formaldehyde. The specimen presents both atria and appendages with right morphology, anomalous pulmonary drainage and absence of the coronary sinus. In addition, it is accompanied by pulmonary atresia with left ventricular hypoplasia. On the other hand, both lungs present right morphology with 2 fissures and 3 lobes. Finally, at the abdominal level, the liver and stomach are located in the midline accompanied by an absence of the spleen. These findings were analyzed and reported according to the available scientific literature.

Keywords: Congenital Heart Disease; Heterotaxia Syndrome; Asplenia.

Introducción

Las cardiopatías congénitas afectan aproximadamente al 0,75-0,9 % de los recién nacidos y constituyen la principal causa de muerte en neonatos y lactantes.

Entre los diversos tipos de cardiopatías congénitas, encontramos al Síndrome de Heterotaxia (SH) el cual es una anomalía congénita caracterizada por defectos sincrónicos del campo de desarrollo primario, lo que causa defectos en la lateralización y un desarrollo anormal de izquierda derecha.¹ Se cree que su origen podría estar relacionado con trastornos de los cilios y con el desarrollo del eje derecha-izquierda durante el embarazo.

Los genes que intervienen en la vía de señalización Nodal, como NODAL (conocido gen de la asimetría) y otros genes

influenciados por esta vía, como la superfamilia del factor de crecimiento transformador y Pitx2.²

El SH se manifiesta mediante malformaciones cardíacas y presencia de órganos toracoabdominales internos en una disposición anormal a lo largo del eje izquierda-derecha del cuerpo.³

Existen dos modalidades principales que son el isomerismo derecho y el isomerismo izquierdo la cual se basa en la morfología característica de los apéndices auriculares del corazón.³ Sin embargo, otros autores mencionan que la misma clasificación se puede realizar teniendo en cuenta la presencia de Asplenia (frecuente en isomerismo derecho) y Poliesplenia (frecuente en isomerismo izquierdo). En donde la primera tiene una frecuencia de 1 cada 20000 nacidos vivos y el segundo de 1 cada 10000 nacidos vivos.⁴⁻⁵

Reporte de caso

Durante la disección de la región supracardíaca del mediastino anterior de un espécimen fetal masculino de aproximadamente 32 semanas, fijado y conservado en formaldehído al 10%, perteneciente a la Cátedra II de Anatomía Humana Normal de la Facultad de Medicina [UNNE], se observó la ausencia del Tronco Venoso Braquiocefálico Izquierdo atravesando la línea media.

En su lugar, se identificó que el drenaje del mismo se realizaba directamente a la Aurícula Izquierda, lo que sugiere la presencia de una Vena Cava Superior Izquierda Persistente. (Fig. 1)

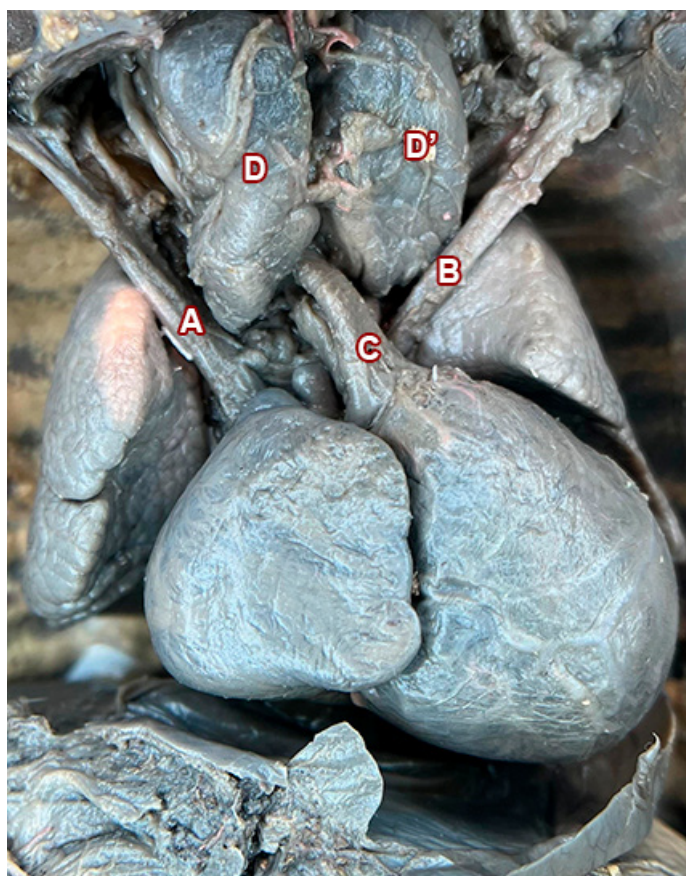


Fig. 1: Vista anterior de mediastino. A. Vena Cava Superior. B. Vena Cava Superior Izquierda Persistente. C. Aorta. D y D'. Glándula Timo

Continuando con la disección de dicha región, al realizar la apertura y disección del pericardio, se encontró una alteración a nivel del nacimiento de los grandes vasos en donde el calibre de la Arteria Pulmonar se encontraba disminuido, tratándose la misma de un Atresia Pulmonar. (Fig. 2)

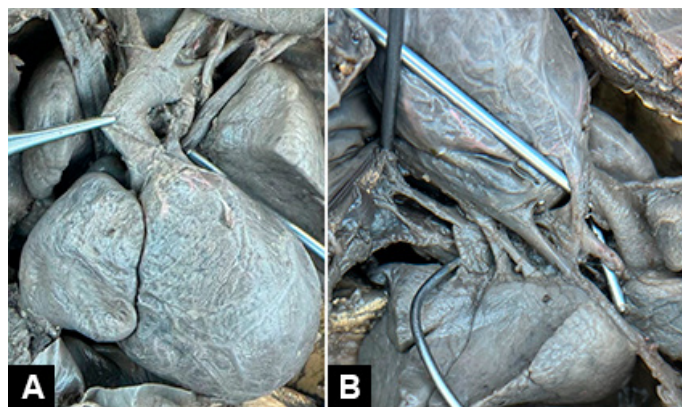


Fig. 2: Región cardíaca y supracardíaca de mediastino anterior donde se observa el nacimiento de la Arteria Aorta y Pulmonar, esta última de calibre disminuido. A) Vista anterior. B). Vista lateral izquierda

En cuanto al corazón, dicha estructura presenta una forma ovoide con el ápex hacia la izquierda (en posición normal), impresionando una Hipertrofia Ventricular Derecha con Hipoplasia del Ventrículo Izquierdo debido al tamaño de dichas estructuras y la dirección del ápex. Por otro lado, ambas orejuelas presentaban una morfología derecha, es decir, su forma se asemejaba a una pirámide triangular. (Fig. 3) Además, no se identificó la presencia del Seno Coronario.

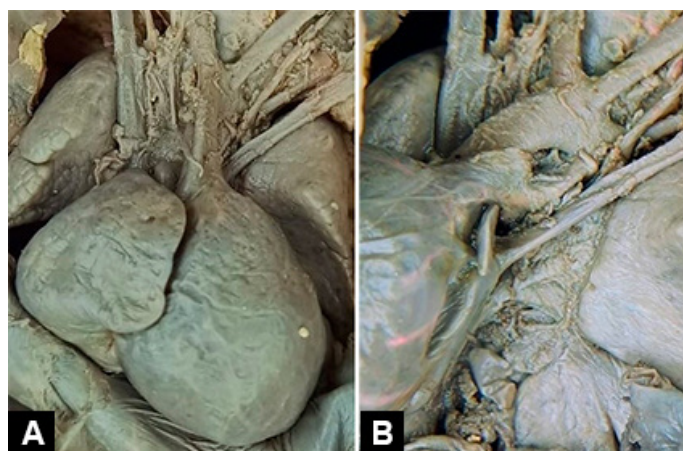


Fig. 3: Morfologías de las Orejuelas. A. Orejuela Derecha. B. Orejuela Izquierda.

Posterior a la identificación de la morfología de las orejuelas, se realizó la disección de las Venas Pulmonares donde se observó un Retorno Venoso Anómalo Total Mixto. (Fig. 4)

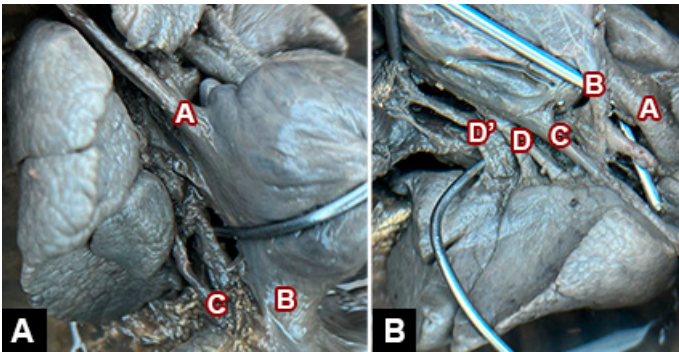


Fig. 4: Retorno Venoso Anómalo Total. I. Drenaje de las Venas Pulmonares Derechas A. Vena Cava Superior. B. Vena Cava Inferior. C. Vena Pulmonar Derecha con Drenaje Infracardiaco. II. Drenaje de las Venas Pulmonares Izquierdas. A. Arteria Aorta. B. Arteria Pulmonar (Atresia Pulmonar). C. Vena Cava Superior Izquierda Persistente. D y D'. Venas Pulmonares con Drenaje Infracardiaco.

Por otro lado, debido a los hallazgos previos, se decidió realizar la disección de las pleuras y pulmones, en donde se identificó al pulmón derecho con morfología conservada, es decir, presentaba 2 cisuras y 3 lóbulos. Sin embargo, el pulmón izquierdo presentaba características morfológicas anormales, ya que presentaba 2 cisuras y se encontraba dividido en 3 lóbulos adquiriendo una morfología similar al pulmón derecho. (**Fig. 5**)

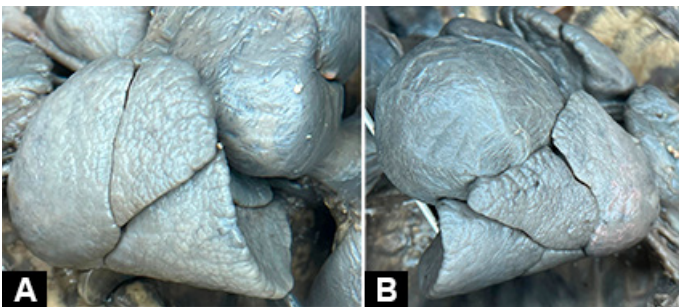


Fig. 5: Disección de campos pulmonares donde se observa la misma morfología en ambos. A. Pulmón Derecho. B. Pulmón Izquierdo.

Una vez finalizada la disección del tórax, se asumió como un Síndrome de Heterotaxia, lo que motivó a realizar la disección de la región abdominal para determinar el isomerismo del mismo.

Para esto se realizó una incisión cutánea transversal a nivel del diafragma hasta la línea axilar media de ambos lados, seguida de una incisión descendente hasta la cresta iliaca con la finalidad de exponer el contenido abdominal. Inicialmente se identificó al hígado y estómago situados en la línea media (**Fig. 6**) asociado con malrotación intestinal, y ausencia del bazo por lo que define al caso como Síndrome de Heterotaxia con Isomerismo Derecho (Asplenia).



Fig. 6: Disección de la región abdominal donde se observa al hígado y estómago ubicado en la línea media.

Discusión

La disposición normal de los órganos, conocida como situs solitus, describe el ápex cardíaco a la izquierda, junto con el bazo y la curvatura mayor del estómago, mientras que la vena cava, el hígado y la vesícula biliar se encuentran hacia la derecha. (**ver Fig. 7**)

En contraste, los Síndromes de Heterotaxia son anomalías congénitas raras con afectación multisistémica, agrupados bajo la amplia categoría de defectos del situs ambiguo, que a menudo plantean dificultades diagnósticas debido a su anatomía variada y confusa. El SH incluye una amplia gama de malformaciones cardíacas y extracardiacas como se describen en las **Tablas I y II**.

Como se observa en la **Fig. 7**, cuando los órganos abdominales y los lóbulos pulmonares se encuentran invertidos, se produce una situación conocida como situs inversus de modo tal que el atrio izquierdo se sitúa a la derecha y el derecho a la izquierda.⁴

Si el situs viscerotaxial no se puede determinar con facilidad, se habla de una situación conocida como "situs indeterminado" o Heterotaxia. Las dos principales variedades son el síndrome de Asplenia (isomerismo derecho o aspecto derecho bilateral), que se asocia con un hígado situado

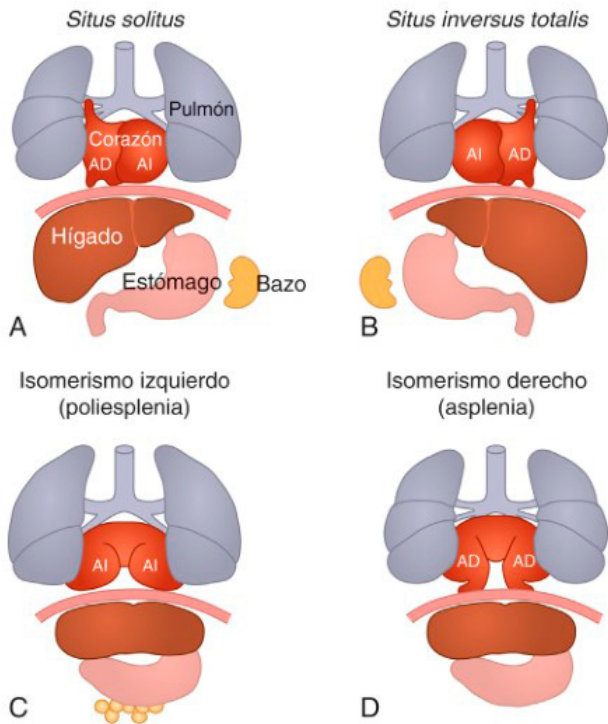


Fig. 7: Esquema de Variaciones en el situs toracoabdominal en las cardiopatías congénitas. A. Situs Solitus. B. Situs Inversus Totalis. C. Isomerismo izquierdo (Poliesplenia). D. Isomerismo derecho (Asplenia).

en posición central, ausencia de bazo y los dos pulmones morfológicamente derechos, y el síndrome de Poliesplenia (isomerismo izquierdo o aspecto izquierdo bilateral), que se asocia a múltiples bazos de pequeño tamaño, ausencia de la porción intrahepática de la vena cava inferior y morfología izquierda de ambos pulmones.⁴

A continuación, se detalla las diferencias morfológicas cardiovasculares y extra cardiovasculares entre el SH con isomerismo derecho e izquierdo:

Dentro del isomerismo derecho encontramos al Síndrome de Ivermark, el mismo es más frecuente en el sexo masculino, con una incidencia estimada de 1 en 15000 personas, que se caracteriza por Asplenia o hipoplasia del bazo, con alta mortalidad durante el primer año de vida debido al compromiso cardiovascular, además que, al no contar con su bazo, tienen mayor susceptibilidad a las infecciones.⁶

Este tipo de anomalía, como bien se describe en la Tabla I, resulta en que la configuración del corazón es derecha, es decir, la morfología de las 2 aurículas y orejuelas son derecha. Además, en este tipo de anomalías se encuentran alteraciones morfológicas que incluyen el drenaje venoso pulmonar anómalo total (DVPAT),⁷ el cual en nuestro caso está presenta dicha alteración de tipo mixto, este subtipo tiene una frecuencia de aparición de solo el 5% de todas las formas de presentación de DVPAT.

Isomerismo Derecho	Isomerismo Izquierdo
Orejuelas Auriculares Derechas Bilaterales	Orejuelas Auriculares Izquierdas Bilaterales
Dextrocardia 30-40%	Dextrocardia 30-40%
Discordancia Auriculoventricular	Ventrículos Desequilibrados
Ventrículo Derecho Único o de Doble Salida	
Defectos del Tabique AV	Defecto del Tabique AV Completo/Incompleto
Mal Posición de los Grandes Vasos	Interrupción de la Porción Hepática de la VCI
Estenosis/Atresia Pulmonar	
Venas Cavas Superiores Bilaterales	Vena Cava Superior Izquierda Persistente que a veces drena en la AI
Drenaje Venoso Pulmonar Anómalo Total	Drenaje Venoso Pulmonar Anómalo Parcial
Nodo Sinusal Bilateral	Nódulo Sinusal Hipoplásico (Síndrome del Seno Enfermo)
Nodos AV Emparejados (Anterior/Posterior) Conformación de Cabestrillo	Nodos AV Únicos/Emparejados
	Interrupción entre el Nodo AV y los haces de His
Conexión AV Común Asociada con Regurgitación de la Válvula AV	
Ausencia del Seno Coronario	Presencia del Seno Coronario

Tabla I: Comparación de las características morfológicas cardiovasculares del isomerismo derecho contra el izquierdo. AV: Aurículo - ventricular; VCI: vena cava inferior.

Isomerismo Derecho	Isomerismo Izquierdo
Asplenia	Poliesplenia
Pulmones Trilobulados con Bronquios Eparteriales	Pulmones Bilobulados con Bronquios Hipaarteriales
Más Frecuente en Sexo Masculino	Más Frecuente en Sexo Femenino
Estómago en Hipocondrio Izquierdo	Estómago en Hipocondrio Izquierdo
Hígado Simétrico en la Línea Media	Hígado Simétrico en la Línea Media
Rotación Intestinal Anómala	Rotación Intestinal Anómala
VCI presente en el 99% de los casos	Continuación de la VCI con la Vena Ácigos
Vesícula Biliar Presente	Vesícula Biliar Ausente/Hipopláscia/Atresia Biliar

Tabla II: Comparación de las características morfológicas extra cardiovasculares del isomerismo derecho contra el izquierdo. VCI: vena cava inferior.

El resto la ocupan la forma supra cardiaca con el 45%, a nivel cardiaco un 25%, 25% también para infra cardíacos.⁸

Por otro lado, el seno coronario, el cual corresponde a una estructura típicamente izquierda, usualmente está ausente y de un 50-80% de los casos existe la presencia de Vena Cava Superior Izquierda Persistente, lo cual coincide con nuestros hallazgos.⁹

En cuanto a los ventrículos, suelen presentarse con morfología de ventrículo derecho único y/o acompañado de un ventrículo izquierdo hipoplásico, como se observó en la disección.¹⁰

Por último, el 85% de los casos se presenta con atresia pulmonar o estenosis significativa de la arteria pulmonar 8 lo cual identificamos en nuestra disección.

Conclusiones

Teniendo en cuenta los hallazgos observados en nuestra disección y, considerando los criterios del mismo, llegamos a la conclusión de que se trata de un Síndrome de Heterotaxia en Isomerismo Derecho también conocido como Síndrome de Ivemark, siendo esta subclasificación de Isomerismo Derecho más mortal que su contraparte Izquierda.

Referencias:

1. Toledo LM, Téllez GAL, Licourt OD. *Cardiopatías congénitas y situs inverso como expresión prenatal del síndrome de Ivemark*. Universidad Médica Pinareña. 2019;15 (1):148-154.
2. Jacobs JP, Anderson RH, Weinberg PM, Walters HL 3rd, Tchervenkov CI, Del Duca D, Franklin RC, Aiello VD, Béland MJ, Colan SD, Gaynor JW, Krogmann ON, Kurosawa H, Maruszewski B, Stellin G, Elliott MJ. *The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy*. *Cardiol Young*. 2007 Sep;17 Suppl 2:1-28. doi: 10.1017/S1047951107001138. PMID: 18039396.
3. Nakanishi T, Markwald RR, Baldwin HS, Keller BB, Srivastava D, Yamagishi H, editors. *Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease: From Gene Function and Cellular Interaction to Morphology* [Internet]. Tokyo: Springer; 2016. PMID: 29787042.
4. Nelson – Bartram U, Wirbelauer J, Speer CP. *Síndrome de heterotaxia-asplenia y poliesplenia como indicadores de malposición visceral y cardiopatía congénita compleja*. *Biol Neonate* 2005; 88 (4): 278-90.
5. Shiraiishi I, Ichikawa H. *Human Heterotaxy Syndrome From Molecular Genetics to Clinical Features*, Management, and Prognosis. *Circ J* 2012; 76: 2066-75)
6. Matsuura K, et al. *A case of right isomerism showing long survival without surgery*. *South Med J* 2007; 100 (2): 218-21
7. Lowenthal A, Tacy T, Punnett R. *Heterotaxy: Anatomy, clinical features, and diagnosis*. 2018. 1-35.
8. Aroca Á, Polo L, Bret M, López-Ortego P, González Á, Villagrà F. *Drenaje venoso pulmonar anómalo total. Técnicas y resultados*. *Cirugía Cardiovascular*. 2014 Apr;21(2):90–6.
9. Brueckner M. *Heterotaxia, Congenital Heart Disease, and Primary Ciliary Dyskinesia*. *Circulation*. 2007; 115: 2793–2795
10. Icardo J, García J, Ros M. *Malformaciones cardíacas, heterotaxia y lateralidad*. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 962-74.