



TEMA 10 -2019:

HETEROTAXIA:

Situs ambiguo, síndrome de Ivermark o síndrome de asplenia-poliesplenia

Recibido: 20/12/2019

Aceptado: 15/04/2019

¹ Sofía Madrigal Jiménez

² Carolina Bonilla Acosta

³ Erick Sánchez Jiménez

¹ Médico general. CCSS. sofymadrigalj@gmail.com

² Médico general. CCSS. Hospital de Alajuela.

³ Asistente de Cardiología. CCSS. Hospital Monseñor Sanabria.

Resumen

El síndrome de heterotaxia es una patología poco común que se presenta debido a una disrupción durante el desarrollo embrionario de la orientación del eje, que puede llevar a múltiples alteraciones en la presencia, localización y función de órganos toracocodominales.

Abstract

Heterotaxia syndrome is a rare pathology that occurs due to a disruption during the embryonic development of the orientation of the axis, which can lead to multiple alterations in the presence, location and function of thoracoabdominal organs.

Palabras clave

heterotaxia; situs ambiguos; cardiopatía

Key words

heterotaxy; situs ambiguos, heart disease

Introducción

Durante el desarrollo embrionario, en la quinta y sexta semana de gestación, se produce una asimetría derecha-izquierda fisiológica en los órganos toracoabdominales, lo cual genera una gran variabilidad en la distribución de los órganos. La heterotaxia se define como una disposición anormal de los órganos, que se asocia de forma frecuente con malformaciones cardíacas e intestinales. Hay dos modalidades principales, que son el isomerismo izquierdo con poliesplenia y el isomerismo derecho con asplenia. La poliesplenia tiene una frecuencia de 1 de cada 10,000 nacidos vivos y asplenia de 1 de cada 20,000 nacidos vivos, de los cuales en un 3% de los pacientes se asocian con cardiopatía congénita.

En adultos este síndrome es de diagnóstico excepcional debido a que estos pacientes suelen presentar anomalías cardíacas congénitas severas, sobre todo en casos de asplenia, condicionando una pequeña tasa de supervivencia hasta la edad adulta. Dentro de los individuos que alcanzan la madurez, cuando presentan alteración cardíaca suele ser leve, por lo que el diagnóstico suele ser incidental tras la realización de una prueba de imagen por alguna otra patología no relacionada directamente con su alteración visceral.

Discusión

La disposición normal de los órganos está descrita mediante el término *situs solitus*, el cual describe el ápex cardíaco a la izquierda, al igual que el bazo y la curvatura mayor del estómago, mientras que la vena cava, el hígado y la vesícula biliar se encuentran hacia la derecha.

El *situs inversus* es la configuración en espejo, que se divide en dos grandes grupos. La dextrocardia es más frecuente y solo asocia cardiopatías congénitas en un 3-5% y levocardia, que en general presentan cardiopatía congénita. ⁽¹⁾

El tercer grupo es el *situs ambiguus* o heterotaxia, el cual es descrito como una posición ambigua o anormal, que asocia cardiopatía congénita en un 50 a 100% de los casos. Se debe tener en cuenta que este síndrome no siempre se presenta con el mismo grupo de anomalías, sino que agrupa variantes que pueden o no estar presentes y generan diferentes grados de afectación. ⁽²⁾

Al referirse a heterotaxia hay dos variantes importantes que son el isomerismo izquierdo — el grupo más frecuente— que asocia poliesplenia y ambos pulmones con solo dos lóbulos e isomerismo derecho, con asplenia que presenta tres lóbulos en cada pulmón.

En pacientes adultos se han descrito variedades de presentación tales como poliesplenia, páncreas corto, malrotación intestinal, vesícula biliar polilobulada, vena cava izquierda, e interrupción de la vena cava inferior con continuación de la vena ázigos, entre otros. ⁽²⁾

Los hallazgos morfológicos del bazo se puede clasificar en dos grupos: poliesplenia y asplenia. La asplenia tiene alta mortalidad en lactantes, debido a mayor asociación a cardiopatías congénitas e inmunidad disminuida, por lo que es poco frecuente en adultos. La poliesplenia es la definición de la presencia de dos o más bazos pequeños y es más frecuente. El hígado, la vesícula y la vía biliar son los órganos con mayor anomalía en posición, como por ejemplo el hígado que se presente en la línea media.

En el caso del páncreas se describe una anomalía en la posición de la cabeza, al estar a la derecha de la línea media, pero también se puede presentar como páncreas corto al tener ausencia de cuerpo y cola. La aorta se puede ver afectada en pocos casos, y se describe una posición a la derecha de la línea media en caso de una vena cava inferior duplicada e incluso se han descrito casos donde la aorta y la vena cava inferior se encuentran en el mismo lado.

En el tracto gastrointestinal hay variantes. El estómago se puede presentar en una posición normal o en espejo, mientras que en el caso del intestino delgado y colon pueden presentarse diferentes grados de malrotación intestinal o incluso obstrucción intestinal en caso que la posición de la vena porta se ubique por delante del duodeno. ⁽¹⁾

Anatomía

■ Corazón

Según su origen embriológico el corazón se divide en tres segmentos anatómicos: la porción atrial y visceral, el haz ventricular y el tronco arterioso. Estos segmentos principales se conectan entre sí por medio de dos segmentos; el canal atrioventricular y el infundíbulo o cono arterioso. En la división cardíaca normal se da el desarrollo adecuado de

estructuras concordantes derechas e izquierdas. En los pacientes con heterotaxia, la alteración temprana del desarrollo cardíaco es la causa que origina el isomerismo auricular derecho o izquierdo, lo que usualmente resulta en discordancia de los segmentos cardíacos. Podemos encontrar varios patrones de defectos cardíacos distintos particularmente con combinaciones de lesiones.

■ Isomerismo atrial derecho

Este tipo de anomalía resulta en dos lados derechos con atrios derechos bilaterales y apéndices atriales, en conjunto con la ausencia de estructuras izquierdas. En este tipo de anomalía se encuentran además lesiones que incluyen drenaje venoso pulmonar anómalo, que pueden asociarse con cierto grado de obstrucción del flujo pulmonar y fisiología de ventrículo único. Estas características anatómicas resultan en un shunt derecha-izquierda y cianosis.

La anatomía atrial se encuentra alterada, presentando en ocasiones dos apéndices atriales de gran tamaño, ausencia del septum atrial o defectos de gran tamaño. El seno coronario, siendo una estructura izquierda, usualmente está ausente. Además, se puede presentar una vena cava superior bilateral en el 50% - 80% de los casos con drenaje normal, pero es raro encontrar alteración de la vena cava inferior. El drenaje pulmonar venoso drena típicamente en estructuras extra cardíacas, principalmente en el sistema portal y a la vena cava superior, debido a la ausencia del atrio izquierdo.^(1,3)

Las válvulas atrioventriculares usualmente se presentan como un canal completo y es poco frecuente encontrar dos anillos atrioventriculares separados. El defecto del canal atrioventricular completo generalmente ocurre en el isomerismo atrial derecho pero en el isomerismo izquierdo es poco frecuente. La válvula atrioventricular usualmente se presenta engrosada, con músculos papilares con deformidades, y anexos anormales.

En el isomerismo atrial derecho se presenta un ventrículo derecho único con un ventrículo izquierdo hipoplásico. Los ventrículos usualmente se presentan con morfología de ventrículo único de características hipoplásicas además se presentan como un mismo canal de salida o un canal doble con conexiones discordantes en más del 90% de los casos.

El 85% de los pacientes presenta atresia o estenosis significativa de la arteria pulmonar.⁽⁴⁾

■ Isomerismo atrial izquierdo

Se presenta con atrios izquierdos bilaterales y apéndices atriales. La lesión característica en este tipo de isomerismo es una vena cava inferior interrumpida, ya que los atrios izquierdos anómalos usualmente no presentan este tipo de conexión. La anatomía atrial en estos casos es muy variable, desde un septum intacto con una fosa oval hasta un atrio común sin septum.

Con respecto al retorno venoso sistémico y pulmonar, el seno coronario está ausente en el 30 a 55% de los casos y en 40 a 50 % de los pacientes se presentan con una vena cava superior bilateral. La característica típica es una vena cava inferior interrumpida que se da en el 80% de los pacientes, que llega a drenar en la vena ácigos y posteriormente al atrio a través de la vena cava superior.

En un 50% de los casos se observa un retorno pulmonar anómalo, con drenaje en el atrio ipsilateral ya que las venas pulmonares tienden a drenar en el atrio izquierdo.

En el 50% de los casos existe una válvula atrioventricular común, en el 10% se presenta atresia o ausencia del septum de entrada y solo un tercio de los pacientes tiene un septum ventricular intacto.

En este caso, es menos común la atresia o estenosis pulmonar, con presencia en solo un 20% de los pacientes. Mientras que la atresia aórtica o coartación de la aorta se ha reportado en un 20 a 45%.^(1, 3, 4)

■ Tejidos de conducción

En pacientes con heterotaxia, se pueden encontrar anomalías de los nodos sinusal y atrioventricular, así como una despolarización anómala de los ventrículos por defectos en el tejido. El nodo sinusal puede verse duplicado, ausente o hipoplásico y como resultado de esto los pacientes son más susceptibles a presentar disfunción del nodo sinusal, fibrilación atrial y flutter atrial. La anatomía y función del nodo AV depende de la topografía ventricular y la conexión atrioventricular, siendo un bloqueo cardíaco completo más común en el isomerismo atrial izquierdo.

■ **Árbol bronquial y pulmones**

En el situs solitus se presenta una asimetría de los lóbulos de los pulmones, teniendo tres el pulmón derecho y dos lóbulos el pulmón izquierdo. El bronquio derecho presenta un curso más corto desde la carina a su primera rama y el bronquio izquierdo presenta un curso más prolongado desde la carina a su bifurcación. En pacientes con isomerismo atrial, en la mayoría de los casos hay concordancia entre los defectos cardíacos y pulmonares, donde en el isomerismo derecho se presentan pulmones con tres lóbulos simétricos y en el isomerismo atrial izquierdo se presentan pulmones bilobulados simétricos.

■ **Órganos abdominales**

Se puede presentar mayor prevalencia hacia una localización derecha o izquierda de los órganos como el hígado, el bazo y el estómago.

El bazo presenta disrupción en su desarrollo en la mayoría de los casos. En el isomerismo atrial derecho (IAD) se presenta ausencia del bazo o asplenia y en el isomerismo atrial izquierdo (IAI), en el 90% se presenta poliesplenia.

El hígado presenta una asimetría anormal en la mayoría de los casos y en un 10% de los pacientes con IAI se asocian anomalías en el tracto biliar como atresia biliar extrahepática con o sin hipoplasia o agenesia de la vesícula, mientras que en el IAD solo se presenta atresia biliar en un 8% pero las anomalías en la vesícula son poco comunes.

Con respecto al estómago y al tracto intestinal, cualquier posición anormal del estómago en la cavidad abdominal debe generar sospecha de un posible isomerismo. La malrotación intestinal y una posible obstrucción intestinal se puede presentar en ambos tipos de isomerismo.

Epidemiología

En los casos donde no se puede determinar el tipo de situs, se brinda el término de situs ambiguous o heterotaxia. En este síndrome los órganos toracoabdominales tienen anomalías en forma de posición y puede haber presencia del hígado en línea media, ausencia o multiplicidad del bazo, malrotación intestinal y morfología de atrios no clara.

Existen dos sub tipos primarios de heterotaxia que son el isomerismo derecho o asplenia y el isomerismo izquierdo o poliesplenia. En el isomerismo derecho se expresa una morfología derecha de los órganos, por lo cual los pacientes presentan atrios derechos de forma bilateral, un hígado localizado en línea media, ambos pulmones con tres lóbulos, ausencia del bazo y localización de la aorta descendente y la VCI al mismo lado de la columna.

En el isomerismo izquierdo la morfología bilateral es hacia la izquierda por lo cual los pacientes tienen atrios izquierdos de forma bilateral, múltiples bazos, ambos pulmones solo con dos lóbulos e interrupción de la vena cava inferior con continuación de la vena ácigos o hemiacigos. La incidencia es de 1 en cada 10,000 nacidos vivos y representan el 4% de las cardiopatías congénitas. El isomerismo derecho tiene una incidencia de 1 de cada 10,000 a 20,000 nacimientos, con predominancia del género masculino y asociación a cardiopatía congénita en un 100%. Mientras que el isomerismo izquierdo tiene la misma incidencia, pero con predominancia del género femenino.

Fisiopatología

Al día de hoy, los mecanismos moleculares y celulares asociados al desarrollo de anomalías de posición de órganos siguen siendo fuente de investigación, pero se dan determinadas mutaciones de genes asociadas.

Se han identificado en niños con isomerismo atrial mutaciones de genes tales como NODAL, NKX2-5, CRELD1, LEFTY2, ZIC3, CRIPTC y ACVR2B, que codifican proteínas que son componentes de la vía beta TGF. ^(2,7)

Se han realizado estudios en animales que determinan que los cilios móviles en el nodo embrionario son cruciales para el correcto patrón de izquierda-derecha. Los cilios que se movilizan en sentido rotatorio generan un flujo nodal hacia la izquierda, que constituye el primer signo físico de la asimetría izquierda-derecha.

La transmisión de estas señales al plato lateral del mesodermo provoca un incremento asimétrico de flujo de calcio en las células ciliares sensoriales a través del producto genético de PKD2, que está asociado con la activación del gen NOGAL en las

células prinodales y que conlleva a la expresión de otros genes. ⁽⁴⁾ La morfogénesis de situs específica es mediada por la expresión asimétrica de PITX2, que codifica un factor de transcripción y es regulado por señales del gen NODAL.

Clínica

Con respecto a la presentación prenatal, la heterotaxia es una de las cardiopatías congénitas de mayor tasa de detección por medio de ecocardiograma prenatal. La edad gestacional media de diagnóstico es entre las 22 a 24 semanas, y la anomalía cardíaca más prevalente es un defecto en el canal AV que puede producir una asimetría ventricular.

Posterior al nacimiento, los hallazgos son muy variables y dependen de la amplia variedad de sitios anatómicos que se pueden ver afectados.

Los hallazgos primarios son generados debido a manifestaciones cardíacas. En el IAD, su presentación es más frecuente en el período neonatal con obstrucción del flujo arterial pulmonar, que genera cianosis y distress respiratorio debido a una congestión pulmonar secundaria a la obstrucción de las venas pulmonares. En el isomerismo atrial izquierdo se tiene una amplia variedad de presentaciones y usualmente se presenta en un período postnatal ya que los síntomas generados son menos severos.

Los hallazgos en las estructuras abdominales varían según el órgano abdominal afectado, donde se incluye sepsis debido al riesgo aumentado por asplenia o hipoplasia esplénica, ictericia debido a una atresia biliar, obstrucción intestinal, y atresia anal.

Se han descrito otras anomalías que se presentan de forma poco frecuente como la fístula traqueoesofágica, mielomeningocele, encefalocele, agenesia cerebelar, labio hendido, paladar hendido, riñón en herradura, atresia esofágica, páncreas corto congénito, anomalías renales y riesgo de patología respiratoria debido a disfunción ciliar de la vía aérea. ^(1,7)

Diagnóstico

En un neonato con cianosis se realizan estudios iniciales tales como oximetría de pulso, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma.

Mediante el cribado de la oximetría de pulso se detectan la mayoría de neonatos con isomerismo atrial derecho que tienen un significativo shunt derecha-izquierda, que depende del grado de obstrucción del flujo arterial pulmonar.

El electrocardiograma usualmente es anormal debido a los defectos anatómicos en los tejidos de conducción (ver figura 1).

Con la radiografía de tórax (ver figuras 2 y 3) podemos diferenciar un situs solitus de un situs inversus o ambiguos de acuerdo a las posiciones del corazón, la burbuja gástrica y los bronquios. El estudio de elección para el diagnóstico es mediante ecocardiografía, que puede ser tanto en el período prenatal como postnatal.

En el cribado prenatal, se puede detectar isomerismo mediante ultrasonido debido a la discrepancia entre la localización gástrica y la dirección del ápex cardíaco. Hay que tener en cuenta que debido al diminuto tamaño no es posible visualizar la totalidad del área cardíaca por lo que no se puede determinar la morfología. Aun cuando no se detectan las anomalías cardíacas, la presencia de localización anormal de órganos abdominales como estómago, ausencia de bazo o poliesplenia o hígado en línea media debe ser motivo de referencia para realizar un ecocardiograma fetal para documentar si existe la presencia de isomerismo. En el caso prenatal la resonancia magnética fetal se ha utilizado como herramienta complementaria para describir la malposición cardíaca en casos complejos.

En el contexto postnatal, el ecocardiograma transtorácico es el estudio de elección para el diagnóstico de isomerismo ya que define de forma precisa las relaciones anatómicas en pacientes con malposición cardíaca, diferencia individuos con situs solitus, situs inversus o situs ambiguos.

El isomerismo ya sea derecho o izquierdo es diagnosticado por la posición anormal de la vena cava inferior y la aorta en el abdomen. Se debe tener en cuenta que un defecto en el canal atrioventricular asimétrico debe hacer sospecha de isomerismos.

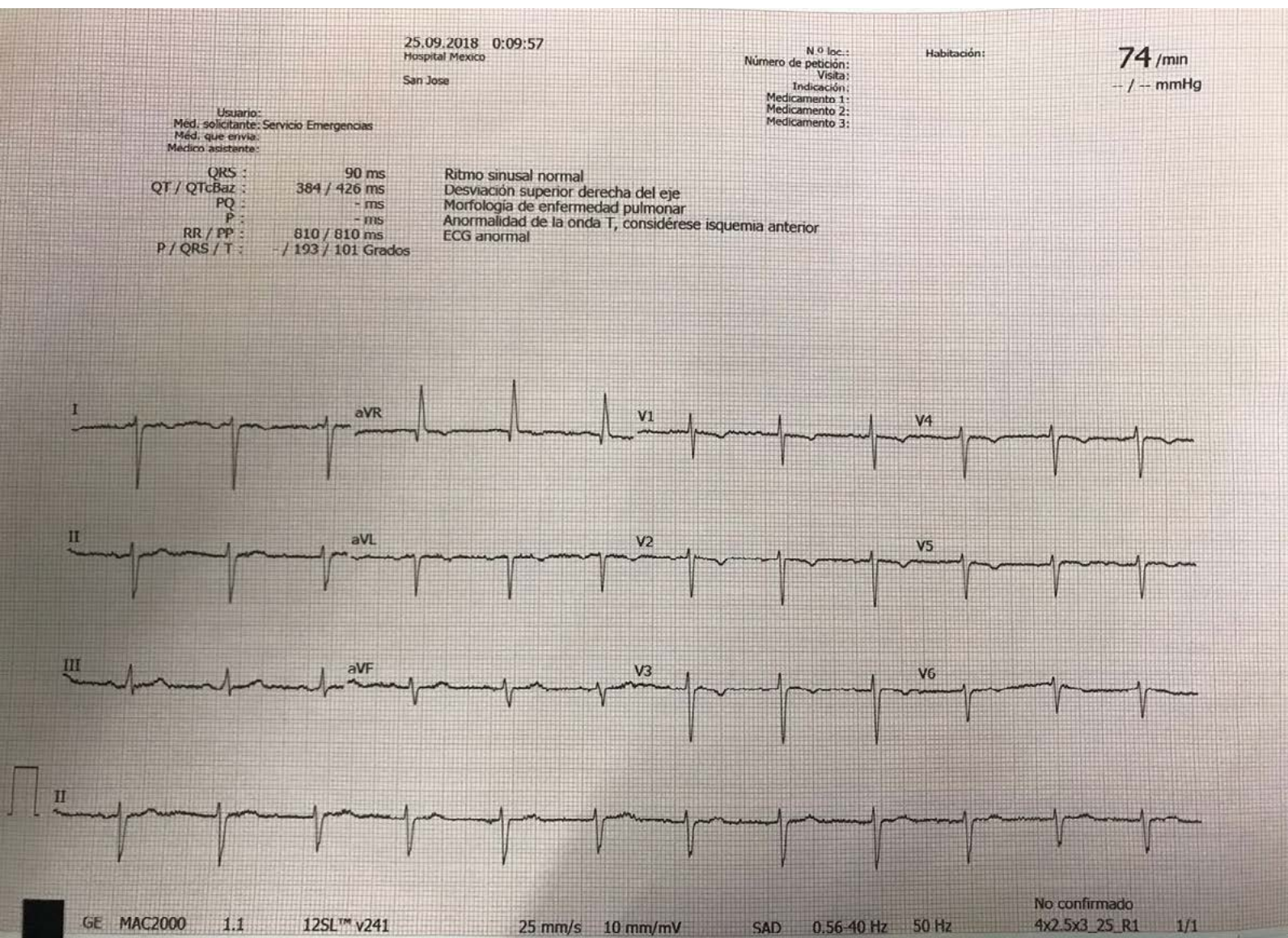
El uso de otras herramientas no es necesario para el diagnóstico del isomerismo, pero pueden ser útiles para aumentar la precisión de detalles anatómicos correspondientes con manejo.

La resonancia magnética se utiliza como medio complementario del ecocardiograma para mejorar caracterización anatómica de las anomalías. El cateterismo cardiaco se realiza de forma rara, ya que con estudios menos invasivos se puede obtener la información necesaria para decidir manejo del paciente, por lo cual solo se utiliza en casos donde la información descrita es

insuficiente para esa toma de decisiones.

En pacientes con isomerismo e ictericia, se deben realizar estudios para valorar la anatomía biliar. En pacientes con signos de obstrucción intestinal se debe realizar un estudio de contraste gastrointestinal superior para detectar anomalía de rotación intestinal y volvulus de intestino medio.

■ **Figura 1.** Electrocardiograma de un paciente con situs inversus. Ritmo sinusal, eje desviado a la derecha extremo, aVR positivo, V1 y V2 muestran un QRS muy similar al esperado en un situs solitus, sin embargo al avanzar hacia V3 - V6 el QRS no progresa. Podría dar la falsa impresión de inversión en algunas derivaciones, si no se examina con detalle.



- **Figura 2.** La radiografía de tórax muestra la silueta cardiaca del paciente en el tórax derecho. La cámara gástrica también se puede observar con detenimiento al lado derecho.



- **Figura 3.** La radiografía simple de abdomen muestra una cámara gástrica ubicada en el lado derecho y la estructura radio-opaca que corresponde al hígado se ubica al lado izquierdo.



Conclusión

El síndrome de heterotaxia es una enfermedad congénita rara y compleja. Tiene mucha variedad de presentación. Muchas veces es diagnosticada de forma causal. Debido a su gran asociación a malformaciones, se deben realizar estudios complementarios cardíacos y abdominales para determinar los parámetros anatómicos y definir el curso de la enfermedad.

Bibliografía

1. Lowenthal A Tacy T Punn R. *Heterotaxy: Anatomy, clinical features, and diagnosis*. 2018. 1-35.
2. Hrusca A Rachisan A Lucian B Oprita S Manole S et al. *Ivermark syndrome - a rare entity with specific anatomical features*. Rev méd Chile. 2015; 143: 34-35.
3. Icardo J García J Ros M. *Malformaciones cardíacas, heterotaxia y lateralidad*. Rev Esp Cardiol. 2002; 55: 962-74.
4. Brueckner M. *Heterotaxia, Congenital Heart Disease, and Primary Ciliary Dyskinesia*. Circulation. 2007; 115: 2793-2795.
5. Choi M Borenstein S Hornberger L Langer J. *Heterotaxia syndrome: the role of screening for intestinal rotation abnormalities*. Arch Dis Child. 2005; 90: 813-815.
6. Osorio J. *Síndrome de Heterotaxia Visceral asociado a una cardiopatía compleja cianógena de flujo pulmonar aumentado y bloqueo atrioventricular completo: reporte de caso*. Elsevier. 2013; 1: 1-42.
7. Abut E Arman A Guvel H et al. *Malposition of internal organs: A case of situs ambiguous anomaly in an adult*. Turk J Gastroenterol. 2003; 14 (2): 151-155.
8. Wilhelm A Holbert J. *Situs Inversus Imaging*. Mayo Clinic. 2018. Medscape

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que se dieron situaciones de conflicto de interés en este reporte.