

ECTOPIA CORDIS Y PENTALOGÍA DE CANTRELL

Dra. R Flores,^{a,b} Dra. M Rittler^a y Grupo de Diagnóstico Prenatal del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

Resumen

La *ectopia cordis*, indicando una localización cardíaca extratorácica, es una malformación severa que cuando coexiste con defectos intracardíacos, pericárdicos, esternales y diafragmáticos constituye la pentalogía de Cantrell. En base a la observación de una recién nacida con defectos compatibles con pentalogía de Cantrell y a la revisión de la bibliografía, se describen los conocimientos actuales, el manejo perinatal, eventuales tratamientos y el pronóstico de un defecto congénito poco frecuente. La asociación de *ectopia cordis* y microsomía hemifacial presente en la recién nacida no ha sido descrita en humanos pero fue observada experimentalmente en ratones con una mutación específica del gen *Zic3*. Estos datos podrían orientar a una posible etiología genética en nuestra paciente.

Palabras clave: *ectopia cordis*, pentalogía de Cantrell, pronóstico, microsomía hemifacial, *Zic3*.

Summary

Ectopia cordis, a severe birth defect, indicates an extrathoracic location of the heart, and pentalogy of Cantrell, when *ectopia cordis* coexists with a structural heart defect, anomalies of the pericardium, sternum and diaphragm. Based on the observation of a newborn infant with defects suggesting pentalogy of Cantrell, and on a review of the literature, we aimed at describing the state of art, the perinatal management, eventual treatments and prognosis of this rare birth defect.

The association of *ectopia cordis* and hemifacial microsomia shown in this infant has not been previously described in humans; it was however observed in an experimental mouse model with a specific mutation of the *Zic3* gene, suggesting a possible genetic etiology in our patient.

Key words: *ectopia cordis*, pentalogy of Cantrell, prognosis, hemifacial microsomia, *Zic3*.

a. Sección Genética Médica, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina.

b. Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

mrittler@fibertel.com.ar

Introducción

El término *ectopia cordis*, que significa localización cardíaca anómala, se aplica específicamente a la localización extratorácica del corazón, a través de un defecto de la pared, de extensión variable.

Se describió por primera vez en 1671 pero el término fue acuñado por Abbott en 1898.¹

Es una entidad rara, con una prevalencia estimada de 0,079 x 10.000 recién nacidos vivos, predominando en el sexo femenino.²

Según la localización del defecto de pared, la *ectopia cordis* se clasifica en los siguientes cinco tipos:³ a) cervical, b) torácica, c) abdominal, e) tóracoabdominal y d) tóracoabdominal; siendo la torácica la más frecuente y la cervical la más grave. La tóracoabdominal puede formar parte de la pentalogía de Cantrell que consiste en un defecto de la pared en la línea media supraumbilical, de la porción caudal del esternón, del diafragma anterior, del pericardio diafragmático, y de la estructura cardíaca.⁴ Para algunos autores, un onfalocele, que frecuentemente coexiste, formaría parte de la definición de la pentalogía de Cantrell.⁵

Los defectos diafragmáticos y pericárdico, así como la cardiopatía estructural, se originarían en una alteración del septum transversum, del mesodermo espláncnico y del epimiocardio. Los defectos de la pared y del esternón se deberían tanto a alteraciones en la migración de mioblastos como de la deposición celular desde el ectodermo al mesodermo subyacente.⁶

Etiología

A pesar de que la *ectopia cordis* ha sido descrita en asociación a un número de teratógenos, como quinidina, warfarina, talidomida y tretinoína,⁷ así como en síndromes genéticos, principalmente cromosómicos,^{5,8} su etiología se desconoce a ciencia cierta; probablemente sería heterogénea y multifactorial.

En modelos experimentales murinos, y particularmente desde el advenimiento de la tecnología de genes *knockout*, la identificación de genes invo-

lucrados en defectos de la pared tóracoabdominal ha ido en aumento y una cantidad de factores de transcripción, moléculas de señalización y proteasas estarían asociadas con grados variables de estos defectos. Específicamente, en ratones mutantes para el factor AP-2alpha se observó un incremento en la apoptosis a nivel de la pared abdominal lateral, alcanzando el borde de un anillo umbilical aumentado de tamaño. En humanos, sin embargo, sólo unos pocos de estos genes pudieron asociarse a similares defectos de pared (Pitx2, IGF-II, and p57KIP2).⁹

Malformaciones asociadas

Tanto la *ectopia cordis* como la pentalogía de Cantrell pueden presentarse como defecto aislado o estar asociadas a otras malformaciones, relacionadas con o independientes del defecto primario.

En una revisión de la bibliografía sobre pacientes con pentalogía de Cantrell, van Hoorn y cols.⁵ observaron que 14 de 58 presentaban *ectopia cordis* sin anomalías intracardiacas, en 16 había anomalías cardiacas sin *ectopia cordis* y 23 presentaban ambas malformaciones; en 29 del total se asociaban otras malformaciones extracardiacas.

Cuando coexisten otras malformaciones, éstas pueden presentar una evidente relación patogénica o de localización anatómica, ya sea con la *ectopia cordis* o, indirectamente, con el defecto de pared, como por ejemplo, malrotación intestinal o hipoplasia pulmonar.

Para otras malformaciones preferencialmente asociadas a *ectopia cordis*, como, por ejemplo, exencefalia y fisuras orales, la relación no es tan clara, aunque algunos autores las han atribuido al efecto disruptivo de bridas amnióticas.¹⁰ En todo caso, tanto la exencefalia como las fisuras se asociarían preferencialmente con el defecto de pared, e indirectamente con la *ectopia cordis*. La bibliografía sugiere que existe un espectro que abarca todos estos defectos pero cuya delimitación no está del todo aclarada.¹¹

Objetivos

En base a la observación de una recién nacida con *ectopia cordis* y pentalogía de Cantrell y a la revisión bibliográfica, describir los conocimientos actuales, el manejo perinatal, el tratamiento y pronóstico de un complejo malformativo poco frecuente.

Caso clínico

La paciente era producto de la primera gesta de una pareja joven no consanguínea, sin antecedentes relevantes. Embarazo bien controlado, sin intercu-

rrencias, salvo una infección urinaria en el primer trimestre con tratamiento antibiótico. A las 26 semanas se detectó por ecografía una *ectopia cordis*, un tórax pequeño y a las 33 semanas un onfalocele. El corazón se describió con tres cámaras visibles y una más pequeña que impresionaba ser aurícula, de difícil observación debido a la localización cardíaca extratorácica. Las ecocardiografías fetales a las 34 y 36 semanas revelaron un canal AV completo desbalanceado a predominio derecho.

La niña nació por cesárea a las 38 semanas, con un peso adecuado de 3.190 g y Apgar 7/9.

Al examen físico presentó micrognatia, boca pequeña con imposibilidad de apertura y asimetría mandibular, sugiriendo una displasia de la articulación tèmporomandibular, microtia grado I, un apéndice preauricular y otro en la línea trago-oral izquierdos, defectos compatibles con microsomía hemifacial (*Figura 1*). Presentó, además, un extenso defecto tóracoabdominal medial, levemente lateralizado a derecha, abarcando desde la región suprasternal hasta el anillo umbilical, cuya localización impresionaba alta y al cual englobaba, dando lugar a un pequeño onfalocele. Cordón umbilical grueso, con múltiples dilataciones edematosas (*Figura 2*). El corazón se encontraba expuesto a nivel torácico alto y tanto éste como el resto del defecto de pared estaban cubiertos por una membrana (*Figura 3*). Radiológicamente se observaron costillas derechas

Figura 1. Asimetría facial. Boca pequeña. Desviación de la comisura bucal a izquierda. Apéndice en línea trago-oral.



delgadas, de trayecto irregular. El cariotipo se informó como 46, XX normal.

La recién nacida falleció a las dos horas de vida por dificultad respiratoria e imposibilidad de ventilación. Los padres negaron la autorización para realizar una autopsia.

Discusión

La mayoría de los pacientes con pentalogía de Cantrell descriptos no presentan los cinco componentes que clásicamente la definen, dando lugar a las formas denominadas incompletas,⁵ con frecuentes discrepancias sobre el correcto diagnóstico.

La recién nacida aquí descrita, presentó defectos compatibles con pentalogía de Cantrell, a pesar de que la extensión del defecto de pared (y probablemente del esternón subyacente) era mayor a la habitualmente descrita. Por otra parte, la falta de autopsia impidió confirmar el defecto diafragmático, que sólo pudo ser indirectamente sospechado, así como los defectos pericárdico y esternal, cardinales para el diagnóstico. No obstante, el defecto de pared tóracoabdominal, la *ectopia cordis*, el onfalocelo y la cardiopatía estructural, permitieron realizar el diagnóstico presuntivo de pentalogía de Cantrell.

La paciente presentó además anomalías faciales sugestivas de microsomía hemifacial, defecto que junto con la asociación óculo-aurículo-vertebral o Goldenhar, constituye los “síndromes de arcos

branquiales” y se debería a un defecto en la migración de células de la cresta neural.¹²

Clínicamente consiste en una hipoplasia maxilar unilateral con hipoplasia de la rama mandibular y grados variables de microtia. Con frecuencia se asocia a fisuras de labio y/o paladar.¹³⁻¹⁵

Hasta donde sabemos, la asociación *ectopia cordis*/microsomía hemifacial no ha sido descrita en humanos. Sin embargo, se han reportado varios pacientes con *ectopia cordis* y fisuras orales, y algunos autores sugirieron que se trata de una asociación preferencial, por ser ambos defectos de la línea media.¹⁶ No obstante, en los casos descriptos, la fisura oral podría constituir el defecto más conspicuo y, por ende, más fácilmente diagnosticable, de una microsomía hemifacial subyacente no diagnosticada.

Por otro lado, en un modelo experimental en ratón, Zhu y cols.¹⁷ observaron que una mutación específica del gen *Zic3*, con expresión en células de la cresta neural, era capaz de producir defectos faciales llamativamente similares a los observados en nuestra paciente. Los ratones mutantes además presentaban diversas malformaciones cardíacas, incluyendo *ectopia cordis*.

Los datos referidos, al menos sugieren que no puede descartarse un efecto similar del gen *ZIC3* en humanos y que una mutación esporádica en dicho

Figura 2. Defecto tóracoabdominal medial. Inserción alta del cordón umbilical. Cordón grueso con dilataciones edematosas.



gen fuera la causa del cuadro clínico observado en esta recién nacida.

Manejo perinatal de la *ectopia cordis*

Diagnóstico

El manejo perinatal de la *ectopia cordis* estará orientado al diagnóstico preferentemente prenatal detallado de este defecto como de otros acompañantes, a fin de definir tanto el pronóstico como eventuales tratamientos.

Un diagnóstico precoz es posible y se ha descrito la detección ecográfica prenatal de *ectopia cordis* a partir de la semana 10 de gestación.¹⁸ Se resalta tanto la ecocardiografía fetal como la RNM para el diagnóstico de malformaciones intracardíacas y una mejor definición y delimitación del defecto de la pared.¹⁹

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica correctiva o paliativa de los defectos.

Hornberger y cols.,²⁰ reportaron una evolución favorable, tanto posquirúrgica inmediata como a largo plazo en cinco de diez pacientes con *ectopia cordis* y malformaciones intracardíacas. Ninguno de ellos tenía significativos defectos extratorácicos. En tres de los cinco fallecidos, la muerte se debió a un gran onfalocele e hipoplasia pulmonar, en uno a sepsis y uno falleció durante la cirugía cardíaca.

Los autores concluyeron que pacientes con *ectopia cordis*, en ausencia de malformaciones extratorácicas y aún con un significativo defecto intracardíaco, pueden sobrevivir a la cirugía y presentar una buena evolución a largo plazo.

En su revisión de 58 pacientes con pentalogía de Cantrell, van Hoorn y cols.⁵ llegaron a conclusiones similares: el pronóstico es más grave en las formas completas de Cantrell y en aquellos pacientes con malformaciones asociadas. La presencia de defectos intracardíacos no determinaría una modificación sustancial del pronóstico.

Conclusiones

La *ectopia cordis* consiste en una exposición del corazón a través de un defecto anterior del tronco, de extensión variable

La pentalogía de Cantrell se define por *ectopia cordis* con cardiopatía estructural, defectos del esternon, diafragma anterior y pericardio diafragmático.

El manejo prenatal debería incluir la relimitación del defecto de pared y la identificación de otras malformaciones para orientar a eventuales tratamientos y pronóstico.

A pesar de la gravedad del cuadro, existen posi-

bilidades de corrección quirúrgica y de sobrevida, dependiendo de la extensión del defecto y de las malformaciones asociadas. La presencia de un defecto intracardíaco no sería determinante para el pronóstico.

Bibliografía

1. Abbott FC. Congenital abnormality of sternum and diaphragm: protrusion of the heart in the epigastric region. *Trans Pathol Soc London* 1898;68:57-9.
2. Khoury MJ, Cordero JF, Rasmussen S. *Ectopia cordis*, midline defects and chromosome abnormalities: An epidemiologic perspective. *Am J Med Genet* 1988;30:811-17.
3. Van Praagh R, Weinberg PM, Van Praagh S. Malposition of the heart. En: Moss A, Emmanouilides GC, editores. Heart disease in infants, children and adolescents. Baltimore: Williams and Wilkins, 1977: pág. 394.
4. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. *Surg Gynecol Obstet* 1958;107:602-14.
5. van Hoorn JHL, Moonen RMJ, Huysentruyt CJR, van Heurnn LWE, Offermans JPM, Mulder ALMT. Pentalogy of Cantrell: two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *Eur J Pediatr* 2008;167:29-35.
6. Kumar B, Sharma C, Sinha DD, Sumanlata. Ectopia cordis associated with Cantrell's pentalogy. *Ann Thorac Med* 2008;3:152-3.
7. Lipson AH, Collins F, Webster WA. Multiple congenital defects with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993;341:1352-53.
8. Brewer S, Williams T. Loss of AP-2alpha impacts multiple aspects of ventral body wall development and closure. *Development Biol* 2004a;267:399-417.
9. Hou YJ, Chen FL, Ng YY, Hu JM, Chen SJ, Chen JY, Su PH. Trisomy 18 syndrome with incomplete Cantrell syndrome. *Pediatr Neonatol* 2008;49:84-7.
10. Van Allen MI, Myhre S. Ectopia cordis thoracalis with craniofacial defects resulting from early amnion rupture. *Teratology* 1985;32:19-24.
11. Vauthay L, Mazzitelli N, Rittler M. Patterns of severe abdominal wall defects: insights into pathogenesis, delineation and nomenclature. *Birth Defects Res A* 2007;79:211-20.
12. Larsen WJ. Development of the ears. En: Human Embryology. New York: Churchill Livingstone; 1993: Págs. 365-7.
13. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (hemifacial microsomia, Goldenhar syndrome). En: Motulsky AG, Harper PS, Bobrow M, Scriver C, editores. Syndromes of the Head and Neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1990: Págs. 641-9.
14. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet* 1987;26:361-75.
15. Alasti F, Van Camp G. Genetics of microtia and associated syndromes. *J Med Genet* 2009;46:361-9.

16. Carmi R, Boughman JA. Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: a possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet* 1992;42:90-5.
17. Zhu L, Peng JL, Harutyunyan KG, Garcia MD, Justice MJ, Belmont JW. Craniofacial, skeletal, and cardiac defects associated with altered embryonic murine ZIC3 expression following targeted insertion of a PGK-NEO cassette. *Front Biosci* 2007;12:1680-90.
18. Liang RI, Huang SE, Chang FM. Prenatal diagnosis of ectopia cordis at 10 weeks of gestation using two-dimensional and three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:137-9.
19. McMahon CJ, Taylor MD, Cassidy CI, Olutoye OO, Bezold LI. Diagnosis of pentalogy of Cantrell in the fetus using magnetic resonance imaging and ultrasound. *Pediatr Cardiol* 2007;28:172-5.
20. Hornberger LK, Colan SD, Lock JE, Wessel DL, Mayer JE Jr. Outcome of patients with ectopia cordis and significant intracardiac defects. *Circulation* 1996;94(9 Suppl):1132-7.

*Prefiero escribir todas mis sensaciones
antes que ser devorado por ellas.*

Frédéric Chopin