

## Evaluación prenatal del síndrome de heterotaxia por ecografía fetal

Leopoldo Santiago-Sanabria<sup>1,2\*</sup>, Óscar G. Morales-Martínez<sup>3,4</sup>, Marco C. Alonso-León<sup>3</sup>,  
L. del Carmen Sanabria-Villegas<sup>5,6</sup>, Melissa G. Ignacio-García<sup>7,8</sup>, Everardo Flores-Gutiérrez<sup>9,10</sup> y  
Bernardo Sánchez-Alquicira<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, Unidad Médica de Alta Especialidad 4 Luis Castelazo Ayala, Ciudad de México; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Servicio de Oncología Ginecológica, UNAM, Ciudad de México; <sup>3</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Huejotzingo, Puebla, Pue.; <sup>4</sup>Unidad Tocoquirúrgica, Secretaría de Salud del Estado de Puebla, Huejotzingo, Pue.; <sup>5</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Villahermosa, Villahermosa, Tab.; <sup>6</sup>Servicio de Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México; <sup>7</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital de la Mujer, Puebla, Pue.; <sup>8</sup>Servicio de Tococirugía, Secretaría de Salud del Estado de Puebla, Pue.; <sup>9</sup>Departamento de Pediatría, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México; <sup>10</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, UNAM, Ciudad de México; <sup>11</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Panamericana, Ciudad de México. México

### Resumen

El síndrome de heterotaxia es una entidad de baja prevalencia, que tiene su origen durante el desarrollo embrionario, que afecta a diversos órganos y sistemas. Es por ello que su diagnóstico representa un reto durante la gestación. El pronóstico dependerá principalmente de las malformaciones cardíacas asociadas. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de síndrome de heterotaxia durante el primer trimestre. Se detallan los patrones ecográficos obtenidos durante el tamizaje del primer trimestre que auxiliaron a integrar el diagnóstico de esta entidad, así como las anomalías cardíacas asociadas. El manejo debe contemplar a un equipo multidisciplinario, el cual brinde un manejo oportuno, que será principalmente quirúrgico, enfocado en las malformaciones cardíacas.

**Palabras clave:** Síndrome de heterotaxia. Ecocardiografía fetal. Defecto cardíaco congénito.

### Prenatal assessment of heterotaxy syndrome by fetal ultrasound

#### Abstract

Heterotaxy syndrome is a low prevalence entity, which originates during embryonic development, affecting diverse organs and systems. That is why its diagnosis represents a challenge during pregnancy. The prognosis depends mainly on the associated cardiac malformations. The case of a patient with a diagnosis of heterotaxy syndrome during the first trimester is presented. The ultrasound patterns obtained during the first trimester screening that helped to integrate the diagnosis of this entity are detailed, as well as the associated cardiac anomalies. Management must contemplate a multidisciplinary team, which provides timely management, which will be mainly surgical, focused on cardiac malformations.

**Keywords:** Heterotaxy syndrome. Fetal echocardiography. Congenital heart defect.

#### \*Correspondencia:

Leopoldo Santiago-Sanabria

E-mail: leopoldosantiagosanabria@gmail.com

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11-05-2023

Fecha de aceptación: 30-05-2023

DOI: 10.24875/PER.23000010

Disponible en internet: 01-09-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(2):84-89

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## Introducción

El síndrome de heterotaxia (SH), también denominado *situs ambiguous*, se define como una anomalía en la disposición de los órganos respecto a sus ejes derecho-izquierdo, principalmente involucrando órganos torácicos y abdominales<sup>1</sup>. Esta entidad difiere del *situs solitus* y del *situs inversus*<sup>2</sup>. El concepto «heterotaxia» deriva del griego *heteros*, que significa diferente, y *taxis*, que significa configuración. Igualmente suele denominarse con el término de «isomerismo»<sup>3,4</sup>. Su incidencia es rara, presentándose en cada 10,000 a 20,000 recién nacidos vivos, de predominio masculino<sup>5,6</sup>.

Se ha clasificado dicho síndrome en dos tipos: isomerismo derecho (ID) o asplenia si la configuración auricular es derecha e isomerismo izquierdo (II) o poliesplenia si la configuración es izquierda. Embriológicamente, al final de la tercera semana, durante el periodo de diferenciación de las células cardíacas y a partir del nódulo de Hensen, se lleva a cabo la lateralidad de los órganos. En pacientes con SH se ha visto la expresión génica de ciertos genes como: *Nodal*, *Pitx2*, *NKX2-5*, *CRELD1*, *LEFTY2*, *ZIC3* y *CRIP1*. Se asocian a la codificación de la vía del factor de crecimiento transformante beta. Al verse alterada dicha vía, se determina una de las dos entidades: dextromorfismo o levomorfismo<sup>7,8</sup>.

En el ID, las estructuras bilaterales presentarán características morfológicas derechas, como, por ejemplo, aurícula derecha bilateral. Es posible la presencia de ciertos defectos cardíacos tales como la trasposición de grandes arterias, válvula auriculoventricular común, hipoplasia ventricular, atresia pulmonar y obstrucción de venas pulmonares. En el isomerismo auricular derecho se carecerá de aurícula izquierda, lo que impedirá recibir el drenaje venoso pulmonar. Generalmente se asocian con cardiopatías cianóticas graves en la infancia, incluso representa una causa de mortalidad durante el primer año de vida, en aquellos casos donde hay atresia pulmonar y anomalías de retorno venoso pulmonar<sup>6,9,10</sup>.

Por su parte, en el II existe un mal desarrollo de las estructuras del lado derecho, en donde presentarán características morfológicas izquierdas como bronquios izquierdos bilaterales, pulmones bilobulados, ausencia de nódulo sinoauricular. Además, suele acompañarse a menudo con poliesplenia. Las anomalías cardiovasculares más frecuentes son las no cianóticas como defectos del cojín endocárdico, tabique auricular y en el 50% se pueden asociar con dextrocardia<sup>6,9,11</sup>.

Se debe enfatizar un diagnóstico prenatal temprano de la entidad, ya que suele estar asociada a anomalías cardíacas complejas hasta en un 4%. De la misma forma, se deben identificar las anomalías extra-cardíacas, para abordarlas en la etapa posnatal (Tabla 1). Dada la complejidad del SH, su diagnóstico representa un gran reto para el ginecoobstetra y el médico materno fetal, pero una vez identificado, se debe derivar oportunamente al servicio de cardiología pediátrica<sup>12</sup>. Las patologías cardíacas requieren un manejo posnatal especializado, en su gran mayoría quirúrgico, lo cual tiene un impacto en el pronóstico a largo plazo de esta entidad<sup>7</sup>. Aun aquellos defectos aislados se deben protocolizar, debido a que pueden verse implicadas algunas morbilidades como malrotación intestinal, atresia biliar, desórdenes respiratorios e inmunitarios<sup>2</sup>.

Se ha reportado que el diagnóstico prenatal oportuno tiene un impacto positivo en los resultados quirúrgicos y menor mortalidad perinatal. Sin embargo, al tratarse de una entidad de difícil diagnóstico, esta representa un reto en la identificación de defectos anatómicos y fisiológicos, que ayuden a planear un manejo quirúrgico preciso<sup>12,13</sup>.

En el presente artículo se expone un caso diagnosticado de forma temprana durante el ultrasonido del primer trimestre, el cual se asoció a una malformación cardíaca.

## Presentación del caso clínico

Paciente de sexo femenino de 42 años, secretaria, originaria y residente de Huejotzingo, Puebla. Antecedentes familiares de diabetes *mellitus* tipo 2 por padre y madre. Pareja de 45 años, de oficio carpintero, sin antecedentes familiares ni personales de relevancia.

Cursa su tercera gestación. En la primera gestación se obtuvo un recién nacido masculino vivo, vía abdominal a la semana 34 por restricción del crecimiento fetal. En su segunda gestación presentó aborto a la semana 12, al estudio genético se diagnosticó feto con trisomía 18 (síndrome de Edwards). Durante la presente gestación, permaneció hospitalizada por amenaza de aborto en la séptima semana de gestación, egresando sin complicaciones.

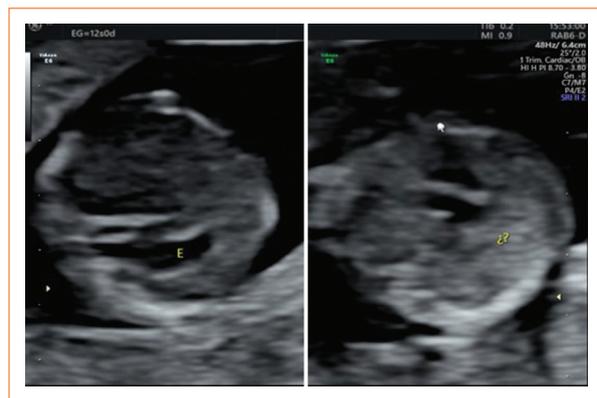
Acudió a control prenatal para ecografía de tamizaje del primer trimestre (11-13.6 semanas) durante la semana 12 de gestación. Se realizó una ecografía en donde se corroboró vitalidad fetal y se objetivó una biometría fetal acorde a la edad gestacional. Al estudio

**Tabla 1.** Anomalías cardíacas y otras malformaciones asociadas al isomerismo derecho e izquierdo

Características	Isomerismo derecho	Isomerismo izquierdo
Malformaciones cardiovasculares	Aurícula única con apéndices auriculares derechos bilaterales Mesocardia/dextrocardia Ventrículo derecho único Ventrículo derecho de doble salida Discordancia auriculoventricular Arco aórtico del lado derecho Mala posición de las gradas arterias Estenosis/atresia pulmonar Venas cavas superiores bilaterales	Apéndices auriculares izquierdos bilaterales Ventrículos desequilibrados Drenaje venoso pulmonar anómalo Vena cava inferior izquierda persistente que drena hacia la aurícula izquierda
Otras malformaciones/ disfunciones	Pulmones y bronquios bilaterales del lado derecho Bronquio corto Pulmones trilobulados Asplenia Hígado simétrico Estómago del lado derecho Malrotación intestinal	Pulmones y bronquios bilaterales del lado izquierdo Bronquio largo Pulmones bilobulados Poliesplenia Hígado en línea media Atresia/hipoplasia biliar extrahepática Atresia de la vena porta extrahepática Malrotación intestinal



**Figura 1.** Feto con trans lucencia nucal aumentada de 3.7 mm a las 12 semanas de gestación, el cual es un marcador mayor en el primer trimestre. Se deben descartar cromosopatías y cardiopatías asociadas.



**Figura 2.** Burbuja gástrica situada en lado derecho, lo cual confirma un *situs ambiguous*.

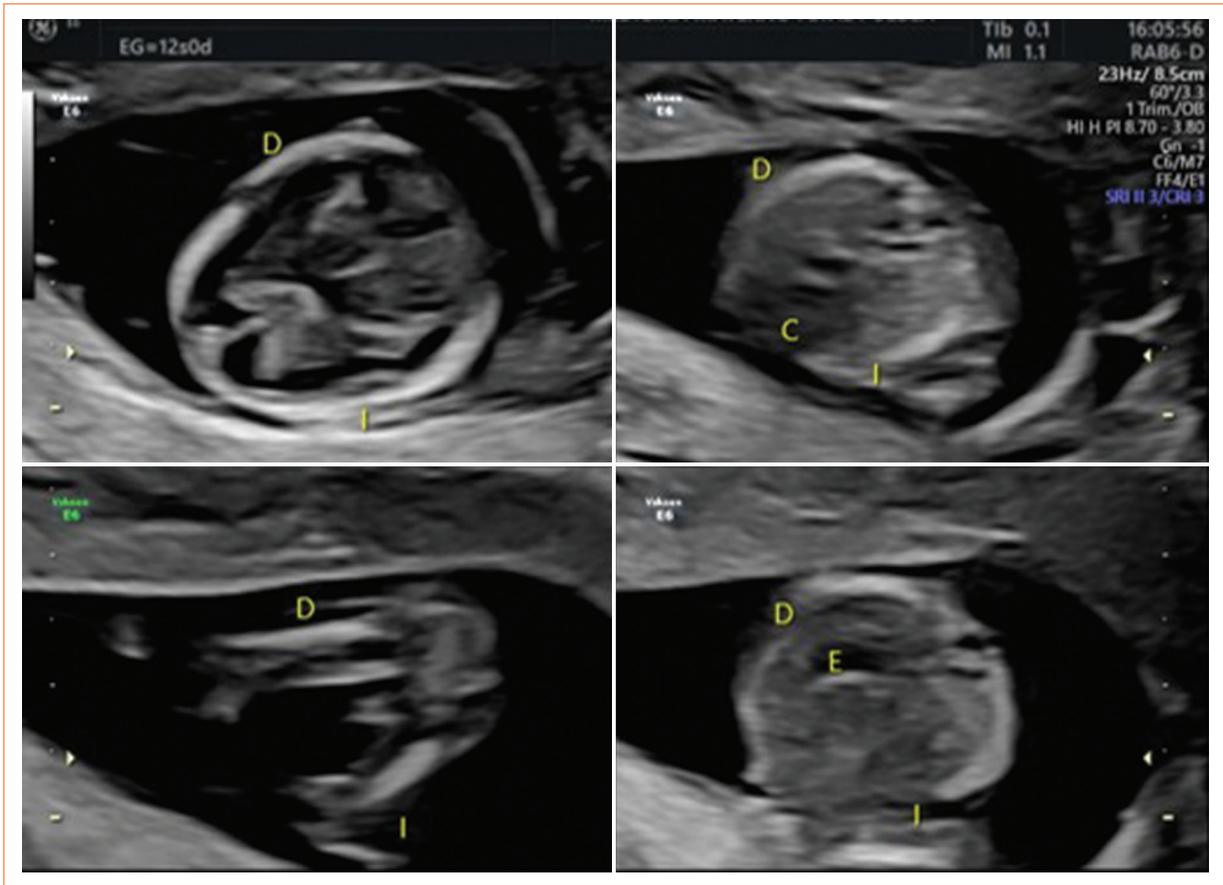
anatómico se obtuvo una medición de la trans lucencia nucal aumentada de 3.7 mm (Fig. 1), se apreció la burbuja gástrica situada en el lado derecho y los demás órganos dispuestos en *situs* contrario, observándose una imagen en espejo (Figs. 2 y 3).

En la evaluación cardíaca, se presentó tendencia a la taquicardia fetal y a la aplicación del Doppler color se visualizó una cardiopatía asociada, tratándose de una comunicación interventricular (Fig. 4). Se optó por amniocentesis a la semana 16 para realizar examen genético, descartándose cromosopatías. Se decidió vigilancia ecográfica estrecha en tercer nivel y se propuso intervención quirúrgica posterior al nacimiento, para corrección quirúrgica de cardiopatía congénita.

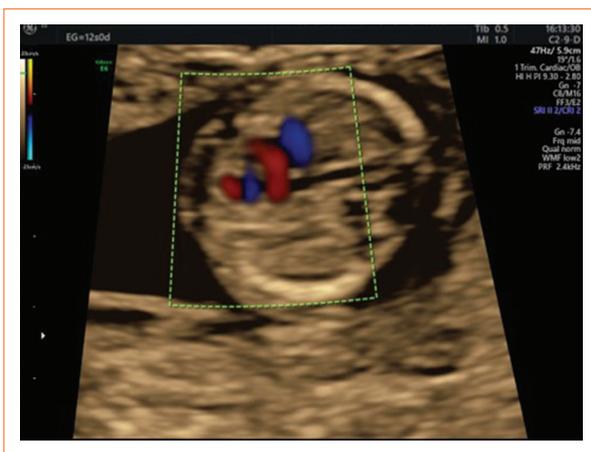
## Discusión

Históricamente, en 1955 se describió por primera vez el SH por Ivemark, quien lo detalló como un «síndrome teratológico de simetría visceral» asociado a defectos cardíacos conotruncales<sup>14</sup>. Posteriormente, en 1962, van Mierop y Wiglesworth constataron que se trataba de una entidad más compleja, que no únicamente se asociaba a defectos cardíacos, sino que además se asociaba a anomalías esplénicas, pulmonares y hepáticas<sup>9,15</sup>.

Durante el desarrollo embrionario, entre la quinta y sexta semana de gestación, se produce una asimetría derecha-izquierda fisiológica en los órganos toracoabdominales, lo cual hace que tengan una correcta



**Figura 3.** *Situs ambiguus*, se pueden apreciar la imagen «en espejo» y la disposición de los órganos en el *situs* contrario.



**Figura 4.** Aplicando el Doppler color se puede apreciar cardiopatía asociada, tratándose de una comunicación interventricular.

disposición. Existen cuatro etapas embriológicas importantes, donde se determina el *situs* correcto de los órganos: 1) ruptura de la simetría izquierda-derecha en

la embriogénesis temprana; 2) transmisión de señales del nodo al mesodermo de la placa lateral; 3) expresión genética asimétrica de la placa lateral izquierda del mesodermo, y 4) morfogénesis asimétrica izquierda-derecha de los órganos<sup>6</sup>.

La nomenclatura fue establecida con referencia al ápex cardíaco. Existen dos tipos de isomerismo, el izquierdo que se asocia a poliesplenía y el derecho con asplenía. La poliesplenía tiene una incidencia de uno de cada 10,000 nacidos vivos, mientras que la asplenía tiene una frecuencia de uno en cada 20,000 nacidos vivos<sup>13</sup>.

La ecocardiografía fetal ha permitido realizar diagnósticos tempranos para así poder derivar a centros cardiológicos pediátricos y planear una intervención multidisciplinaria. El equipo debe estar integrado por médicos materno-fetales, cardiólogos pediatras y cirujanos pediatras, para así poder optar por un manejo en la vida posnatal temprana con el fin de mejorar el pronóstico y supervivencia de esta patología<sup>13,16</sup>. En el presente caso, se realizó un diagnóstico temprano,

incluso antes que la edad gestacional promedio reportada en la literatura médica, que es alrededor de la semana 24 de gestación.

A la ecografía, existen características particulares que pueden determinar si se trata de un ID o II, aunque no en todos los casos se sigue un patrón clásico, lo que dificulta su diagnóstico prenatal<sup>6</sup>.

La característica diagnóstica más útil para determinar un II es la interrupción de la vena cava inferior en su segmento hepático, así como la continuación que tiene con la vena ácigos en el segmento distal. De la misma forma, puede estar presente un bloqueo cardíaco aurículo-ventricular, en donde clínicamente estos fetos pueden cursar con bradicardia<sup>17</sup>. Con la modalidad Doppler color, en una vista longitudinal, la vena ácigos y la aorta pueden verse de lado a lado. En caso de que exista un bloqueo cardíaco completo, este puede ocasionar insuficiencia cardíaca, hidrops fetal y muerte intrauterina<sup>9</sup>.

El diagnóstico ecográfico del ID es más complejo. El dato ecocardiográfico que puede apoyar su diagnóstico es la ausencia del seno coronario y vena cava superior, aunque no es una característica patognomónica del ID. Otra anomalía frecuente es el drenaje anómalo de las venas pulmonares<sup>9</sup>.

Además, es imprescindible realizar una evaluación radiológica minuciosa de cada órgano y sistema, para identificar anomalías anatómicas que puedan comprometer la función y a su vez ofrecer un manejo óptimo<sup>18</sup>. En el caso que se presenta, se logró realizar el diagnóstico de una comunicación interventricular con apoyo de la modalidad del Doppler color. Su diagnóstico temprano permite ofrecer un manejo certero en la vida posnatal.

Teele et al. han reportado que existen factores cardíacos y no cardíacos que repercuten en la supervivencia. En cuanto a los factores cardíacos, los que han demostrado mayor impacto en el pronóstico son el isomerismo atrial izquierdo vs. isomerismo atrial derecho. Aquellos casos de II que no son tratados han demostrado tener una mayor supervivencia, ya que el 20% de los pacientes sobrevivirá a la infancia, ya que tienen menores efectos hemodinámicos. La mayoría de los pacientes con ID, aproximadamente el 50-100%, suelen presentar ventrículos únicos, lo cual disminuye la supervivencia<sup>10</sup>.

Otro factor de riesgo importante es la anatomía de las venas pulmonares. Alrededor del 75% de los fetos con SH tendrán conexiones pulmonares anormales, especialmente aquellos con un ventrículo único<sup>10</sup>.

Por otra parte, existen factores de riesgo extracardíacos, como los pulmonares, gastrointestinales e infecciosos. En cuanto a los defectos pulmonares, se debe corroborar la discinesia ciliar a nivel pulmonar, ya que algunos infantes pueden requerir de traqueostomías tras las intervenciones quirúrgicas. A nivel gastrointestinal, cerca del 40-90% presentará malrotación intestinal y deben intervenir quirúrgicamente. En algunos casos puede presentarse la malformación de Abernethy, comprendida por hipertensión pulmonar, enfermedad hepática, malformación pulmonar arteriovenosa, representando un pobre pronóstico. Igualmente, el SH puede cursar con asplenia, lo que incrementa el riesgo de infecciones. Se documenta que del 21 al 30% de los pacientes con SH puede presentar sepsis<sup>10</sup>.

En cuanto al abordaje de la resolución de la gestación, Lee et al. hacen hincapié en que esta debe ser interrumpida posterior a la semana 39, ya que se ha documentado que aquellas gestaciones que son interrumpidas entre la semana 37 y 38 se asocian a un mayor riesgo de muerte perinatal posterior a las intervenciones quirúrgicas en la vida posnatal<sup>13</sup>.

Actualmente, el pronóstico ha mejorado gracias a las intervenciones oportunas, siendo la supervivencia a un año del 79-88% y a cinco años del 73-81%. El isomerismo izquierdo suele presentar un mejor pronóstico posnatal que el isomerismo derecho, dado que este último se asocia con malformaciones cardíacas graves<sup>13</sup>.

## Conclusiones

El diagnóstico del SH resulta complejo, dadas las diferentes variedades de presentación que tiene. En algunas ocasiones se diagnostica de manera causal, debido a la gran asociación que tiene con las malformaciones cardíacas y abdominales.

Es necesario tener una vasta comprensión de la embriología para realizar una correcta interpretación y descripción de la morfología en los patrones ecográficos. Se puede tomar gran ventaja de la ecografía para realizar un diagnóstico oportuno de las malformaciones tanto cardíacas como extracardíacas.

El diagnóstico durante la gestación permite ofrecer un manejo óptimo, principalmente en cuanto a los defectos cardíacos, posterior al nacimiento. El abordaje debe involucrar a un equipo multidisciplinario, que realice una correcta protocolización, la cual impactará positivamente en el pronóstico si se realiza de manera temprana.

## Agradecimientos

Agradecemos al Hospital General de Huejotzingo, Puebla, por todas las facilidades y motivaciones que brindan a los médicos residentes para la investigación, siempre a favor de nuestras pacientes.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de

este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Souza Carneiro D, Hussein de Arantes J, Veloso de Souza G, Santos Barreto A. Heterotaxy syndrome: a case report. *Radiol Bras.* 2013;46(3):181-3.
2. Buca DIP, Khalil A, Rizzo G, Familiari A, Di Giovanni S, Liberati M, et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):323-30.
3. McGovern E, Kelleher E, Potts JE, O'Brien J, Walsh K, Nolke L, et al. Predictors of poor outcome among children with heterotaxy syndrome : a retrospective review. *Open Heart.* 2016;3(2):e000328.
4. Kim S. Heterotaxy syndrome. *Korean Circ J.* 2011;41(5):227-32.
5. Garófano-jerez JM, Dios J De, Gila L, López- JDD. Imaging evaluation of the heterotaxy syndrome. 2019;10(2):75-80.
6. Routhu M, Mohammad IA. Pre natal evaluation of heterotaxy syndrome by fetal echocardiography and correlating with autopsy. *Ultrasound.* 2019;27(2):111-21.
7. Ortega-Zhindón DB, Flores-Sarria IP, Minakata-Quiróga MA, Angulo-Cruzado ST, Cervantes-Salazar. Isomorfismo cardíaco: Una perspectiva multidisciplinaria. 2021;91(4):470-9.
8. Fröber R, Eichhorn K-H, Schleubner E, Schlembach D. Heterotaxy syndrome : An embryologic study abstract. *Ann Clin Lab Res.* 2016;4(1):1-9.
9. Niszczota C, Kolésnik A, Szymkiewicz-Dangel J. Diagnostic problems in fetal visceral heterotaxy syndrome. Sonography vs. autopsy. *Cor Vasa.* 2012;54(1):E329-E335.
10. Teele SA, Jacobs JP, Border WL, Chanani NK. Heterotaxy syndrome : Proceedings from the 10<sup>th</sup> International PCICS Meeting. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2015;6(4):616-29.
11. Buca DIP, Khalil A, Rizzo G, Familiari A, Di Giovanni S, Liberati M, et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):323-30.
12. Romanowicz J, Sinha P, Donofrio MT, Schidlow DN. Predicting Cardiac Anatomy, Physiology, and Surgical Management Based on Fetal Echocardiography in Heterotaxy Syndrome. *Am J Perinatol.* 2023;40(10):1081-1087.
13. Lee CK. Prenatal counseling of fetal congenital heart disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(1):5.
14. Ivemark BI. Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of conotruncus anomalies in childhood; an analysis of the heart malformations in the splenic agenesis syndrome, with fourteen new cases. *Acta Paediatr Suppl (Upps).* 1955;44(Suppl 104):7-110.
15. Van Mierop LH, Winglesworth FW. Isomerism of the cardiac atria in the asplenia syndrome. *Lab Invest.* 1962;11:1303-15.
16. Joo Chon S, Young Kim S, Pyo Lee S, Cheoul Hwang B, Woo Son D, Hyu Choi C. A case of fetal heterotaxy syndrome. *Korean J Obs Gynecol.* 2011;54(10):630-3.
17. Escobar-Diaz MC, Friedman K, Salem Y, Marx GR, Kalish BT, Lafranchi T, et al. Perinatal and infant outcomes of prenatal diagnosis of heterotaxy syndrome (asplenia and polysplenia). *Am J Cardiol.* 2014;114(4):612-7.
18. Huang L, Mitchell B, Andronikou S, Lockhat Z, Suleman F. Heterotaxy syndrome: This is the left, right? *Afr J Rad.* 2015;19(2):1-5.