

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario Genética

Síndrome Heterotáxico

Ximena Marques Jeldres
Programa de formación en MMF
Tutor: Catherine Diaz
Genetista Clínico

Hoja de Ruta



Introducción

Embriología

Síndromes de heterotaxia

Epidemiología

Sospecha y diagnóstico prenatal

Asociaciones

Pronóstico

Introducción



Conceptos generales

Situs Solitus

Desarrollo y posición normal de los órganos abdominales y torácicos

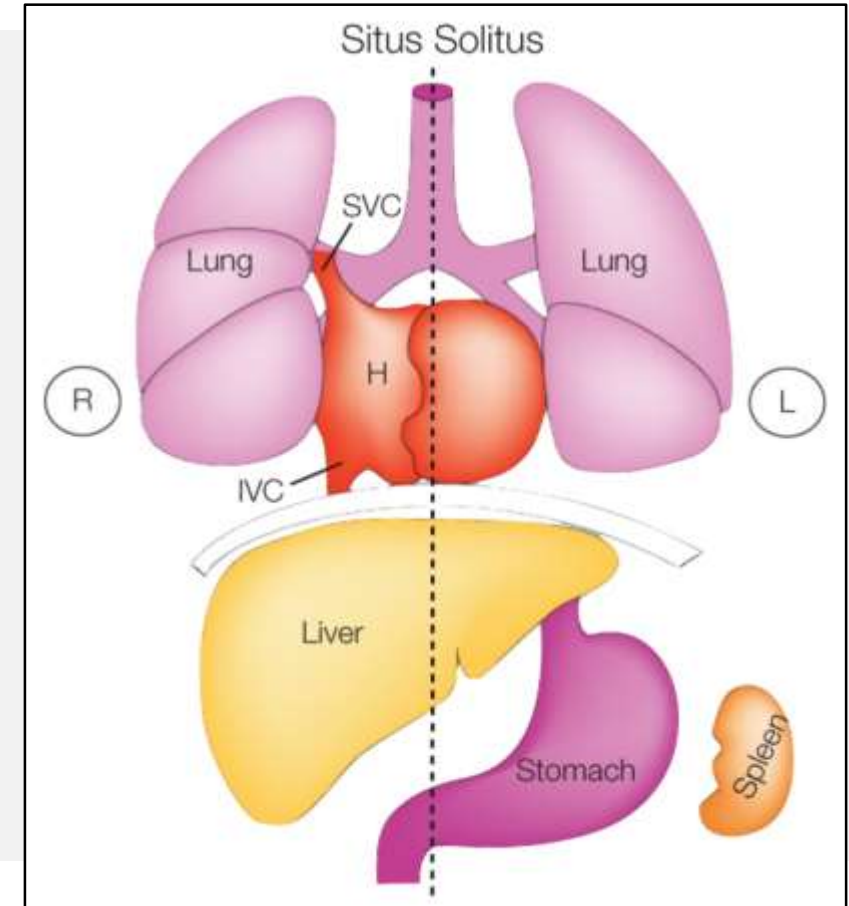
Situs Inversus

Disposición en espejo de las estructuras viscerales y torácicas.

Situs Ambiguo Síndrome heterotaxia

Cualquier otra disposición de los órganos viscerales o torácicos que no sea *solitus* ni *inversus*.

HTX se refiere colectivamente a un espectro amplio de malformaciones que resultan de un defecto en establecer la lateralidad durante la embriogénesis



Estableciendo el eje de lateralidad

La lateralidad (asimetría derecha-izquierda) se establece al inicio del desarrollo

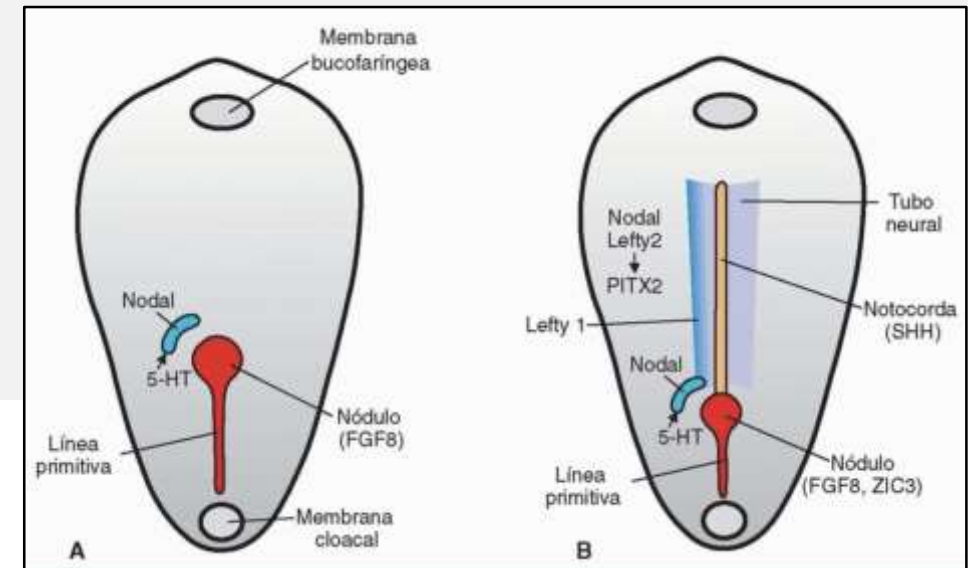
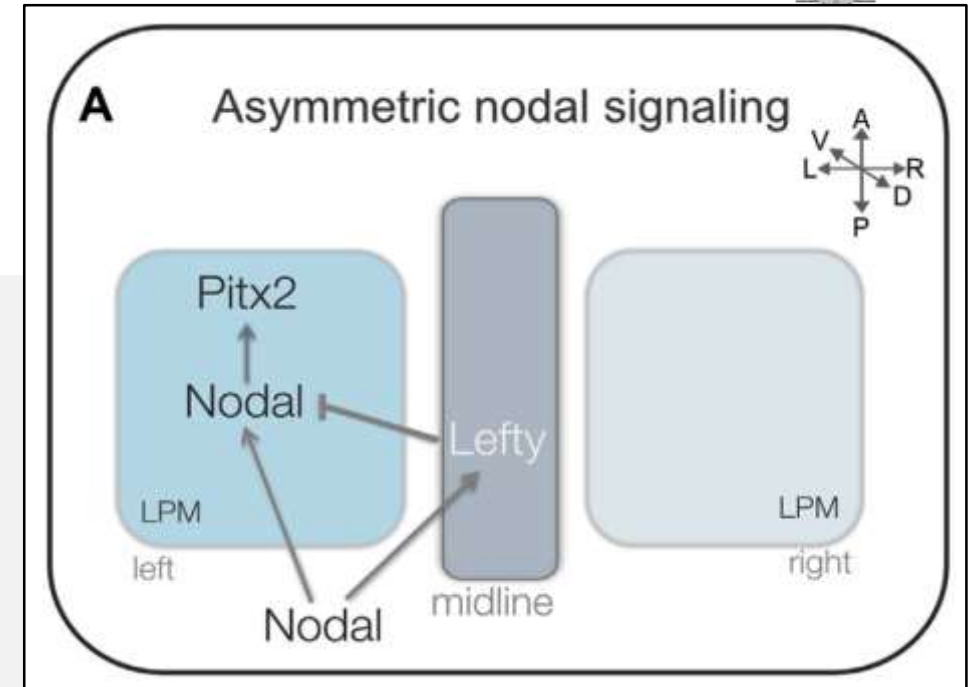
Proceso evolutivamente conservado

Patrón de eje izquierda/derecha

Expresión asimétrica de *Nodal* (familia TGF-B) en la región izquierda de la placa lateral del mesodermo en la etapa de somita.

Nodal activa el factor de transcripción Lefty y Pitx2 que regulan los genes involucrados en la morfogénesis asimétrica del corazón y el tracto GI.

Genes mediales como *SHH*, *LEFTY 1* y *ZIC3* ayudan a establecer la línea medial e impiden que la expresión del gen *Nodal* llegue al lado derecho



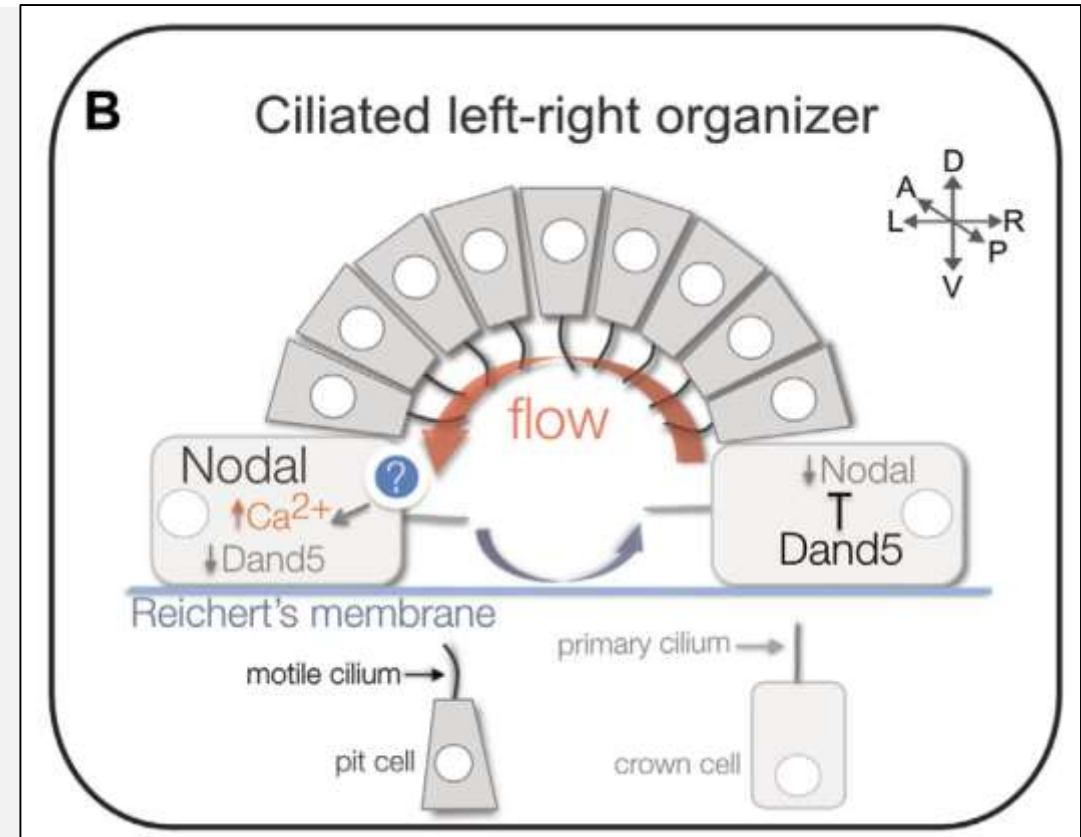
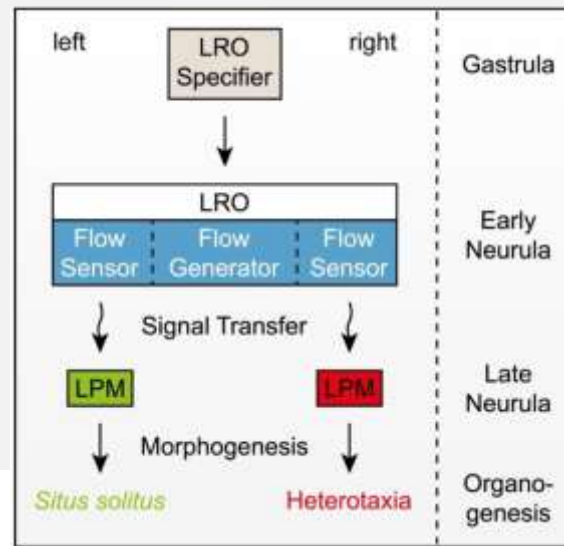
Estableciendo el eje de lateralidad

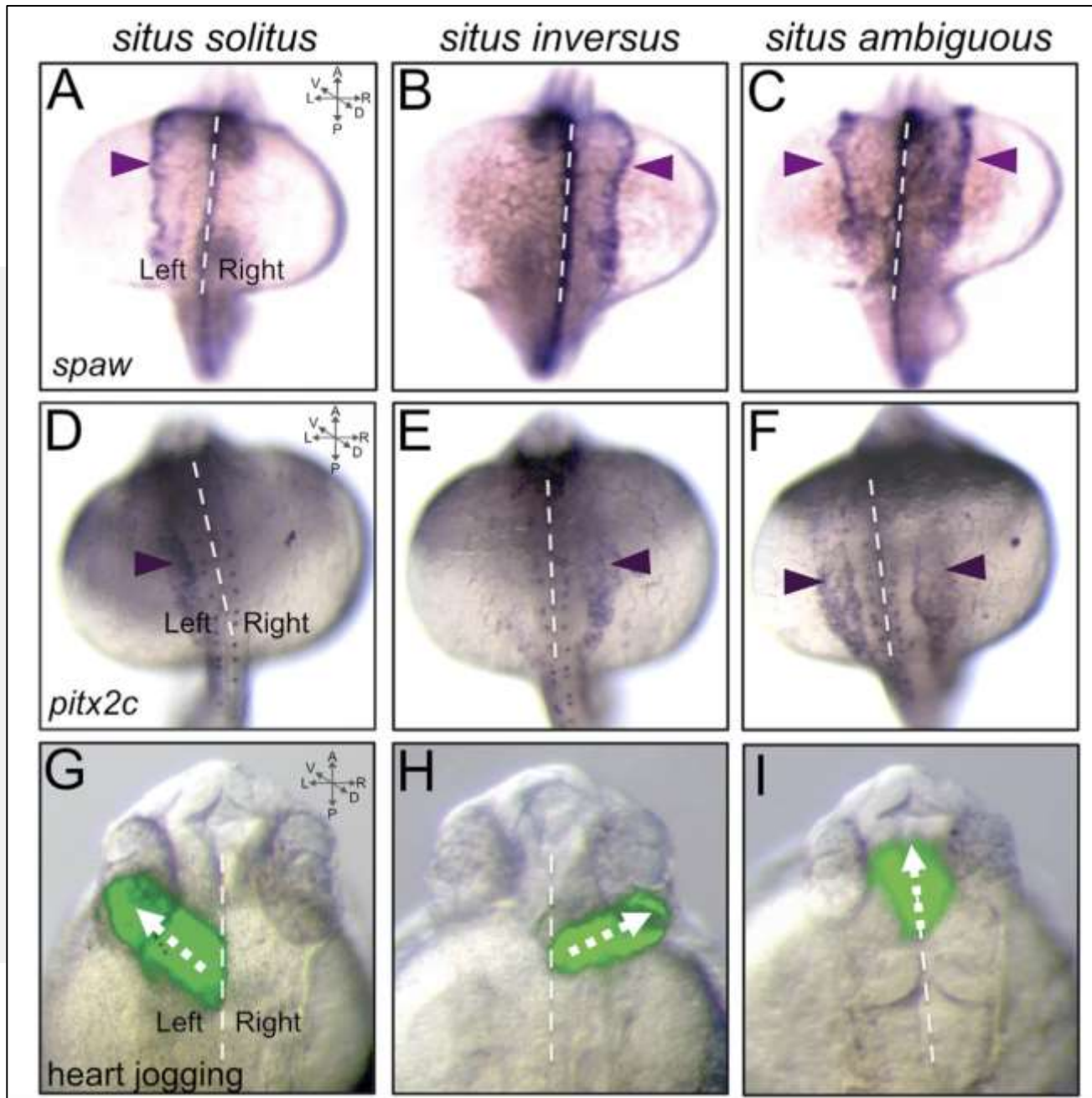
Mecanismo de ruptura de la simetría

Aparato ciliar ubicado en región Nodo/Notocorda posterior

Organizador Izquierda/derecha

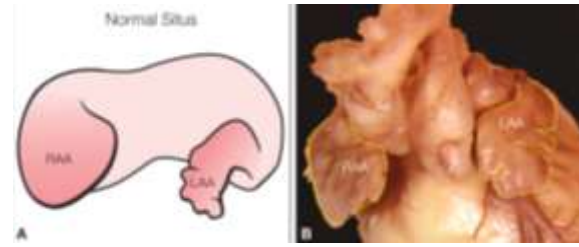
Alteración de genes que codifican para las estructuras ciliares alteran la asimetría de la expresión de la vía Nodal y la lateralidad de los órganos.





La expresión de la cascada Nodal puede encontrarse:
 Invertida
 Bilateralmente inducida
 Ausente

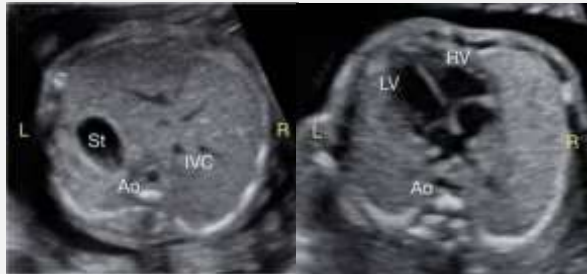
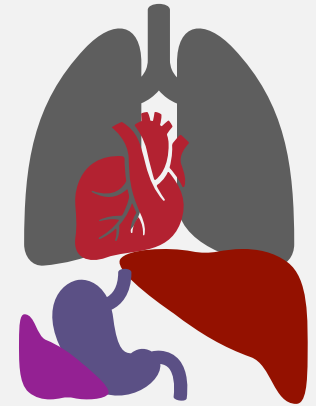
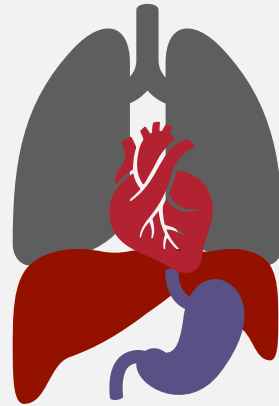
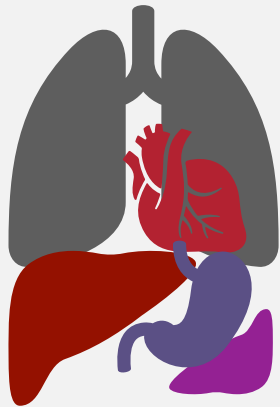
Heterotaxia



SITUS SOLITUS

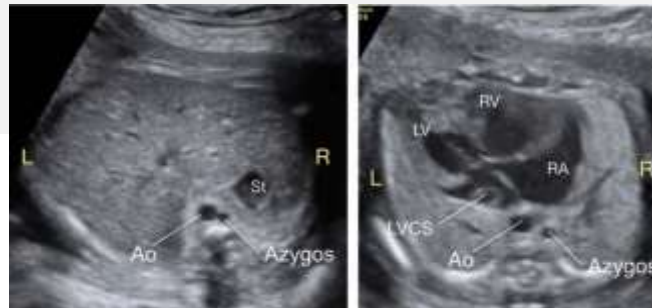
ESPECTRO HETEROTAXIA

SITUS INVERSUS



Isomerismo atrial derecho

Isomerismo atrial izquierdo



Incidencia de la enfermedad

Es una anomalía congénita rara con una incidencia de 1 cada 5000 a 7000 recién nacidos vivos.

En niños con cardiopatías congénitas representa entre el 2,2 a 4,2%.

En series postnatales el isomerismo atrial derecho es más común.

Asociación elevada mortalidad y morbilidad neonatal – la severidad de la malformación cardiaca es la mayor determinante del pronóstico

Sospecha y diagnóstico prenatal



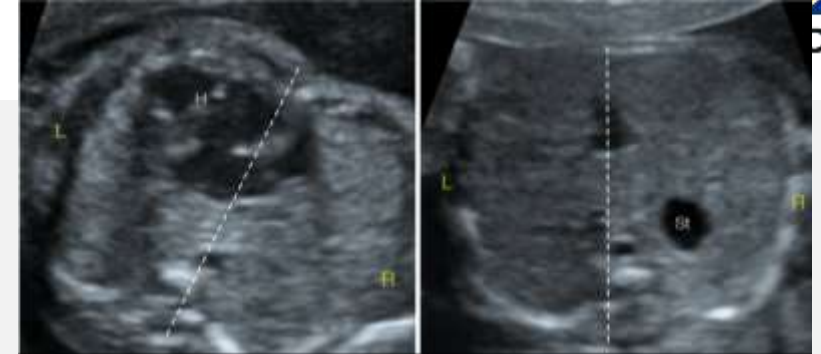
4 formas de sospecha

Corazón fetal y estómago en lados opuestos del cuerpo

Anomalia cardiaca compleja

Anomalia en conexión venosa sistémica o pulmonar

Bloqueo AV completo

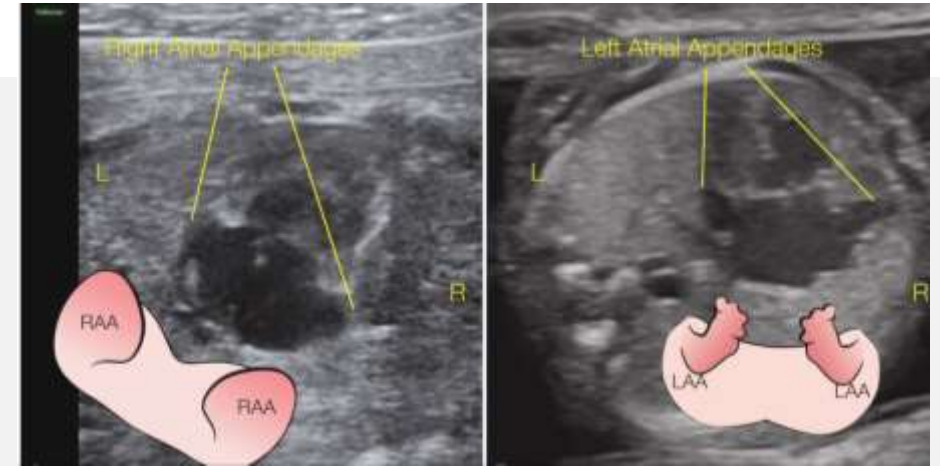


Sospecha y diagnóstico prenatal



Disposición anormal de estructuras torácicas y abdominales

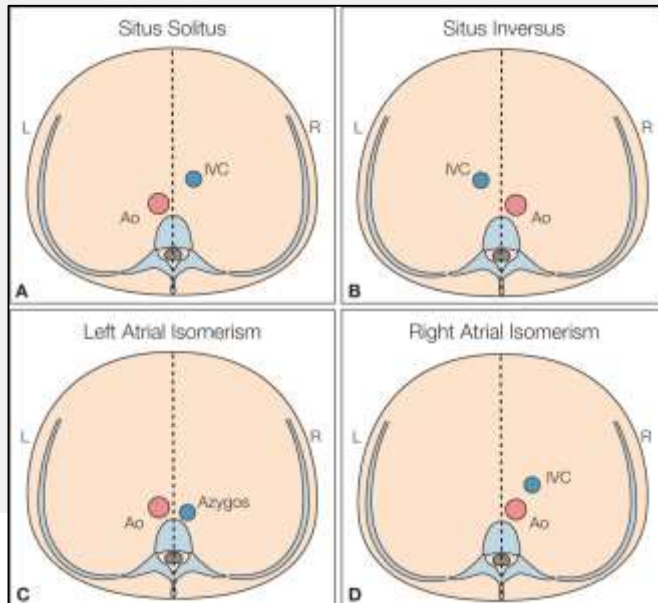
Sospecha de Heterotaxia



Difícil y poco útil para clasificación

Isomerismo izquierdo: VCI esta interrumpida con dilatación de ácigos hacia la derecha de la columna.

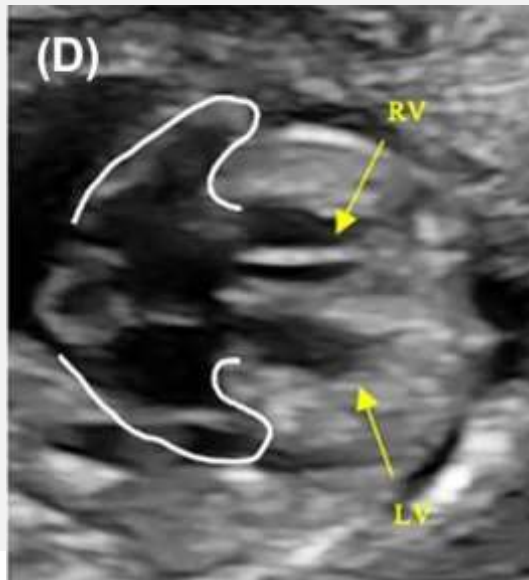
Isomerismo derecho: yuxtaposición de la aorta y VCI ambas en un lado del cuerpo.



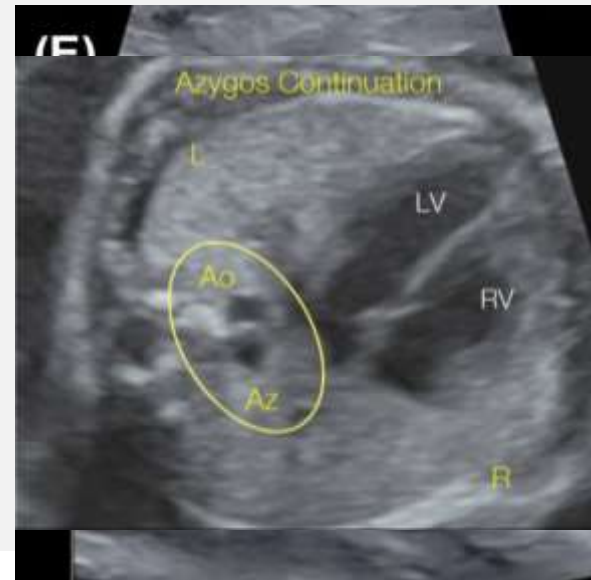
Sospecha y diagnóstico prenatal

Isomerismo atrial izquierdo

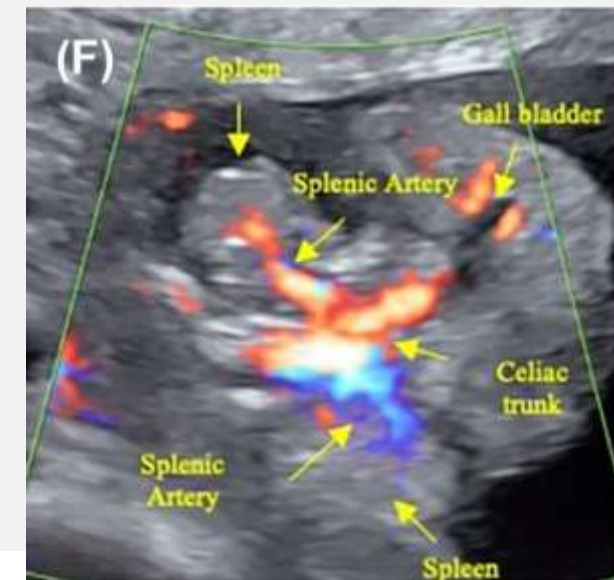
Morfología atrial izquierda bilateral.



VCI interrumpida con continuación en la vena ácigos



Poliesplenía



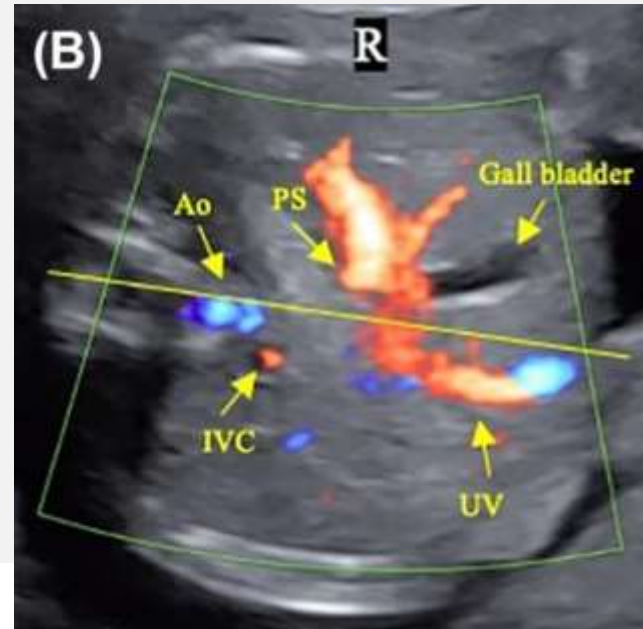
Sospecha y diagnóstico prenatal

Isomerismo atrial derecho

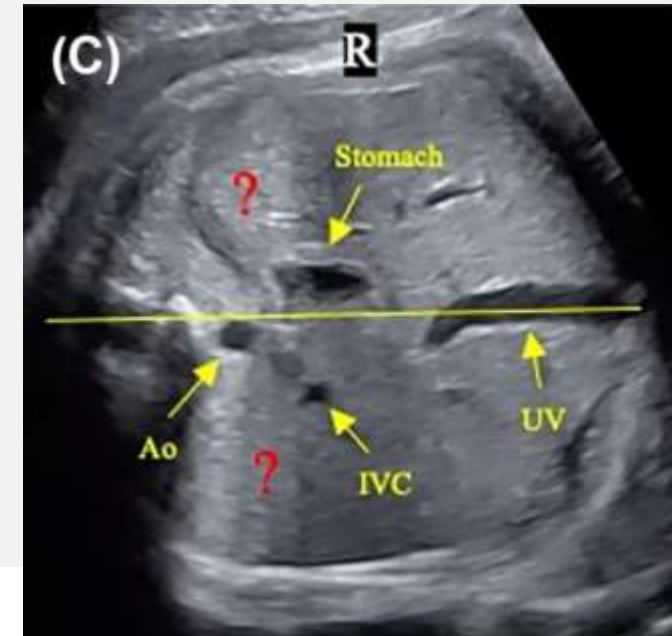
Morfología atrial derecha bilateral.



Yuxtaposición de Ao y VCI



Asplenia



Anomalías cardíacas y extra cardíacas asociadas



Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51: 323–330
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17546



Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-analysis

D. I. P. BUCA¹, A. KHALIL², G. RIZZO³, A. FAMILIARI⁴, S. DI GIOVANNI¹, M. LIBERATI¹, D. MURGANO¹, A. RICCIARDULLI¹, F. FANFANI¹, G. SCAMBIA⁴ and F. D'ANTONIO^{5,6}

16 estudios
647 fetos con diagnóstico prenatal de isomerismo confirmado en periodo neonatal

LAI 61.7% (95% CI, 57.8–65.4%)
RAI 38.3% (95% CI, 34.6–42.2%).

Isomerismo atrial izquierdo

83,4% de anomalías cardíacas asociadas

36,7% presentan arritmia
26,5% BAVC

Anomalía extracardiaca 55,4%
Excluyendo gastrointestinal 16%

Isomerismo atrial derecho

97,8% de anomalías cardíacas asociadas

1,3% presentan arritmia

Anomalía extracardiaca 62,9%

Anomalías cardíacas y extra cardíacas asociadas



Table 3 Pooled proportions (PP) for prevalence of associated intracardiac anomalies in fetuses diagnosed prenatally with left (LAI) or right (RAI) atrial isomerism

Intracardiac anomaly	LAI				RAI			
	Studies (n)	Fetuses (n/N)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)	Studies (n)	Fetuses (n/N)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)
AVSD	15	205/386	59.28 (44.0–73.7)	85.5	13	180/246	72.86 (60.4–83.7)	70.3
VSD	13	27/233	10.99 (3.1–22.9)	77.2	12	4/193	2.65 (0.9–5.3)	0
ASD	13	22/233	19.61 (6.8–37.0)	85.2	12	36/193	21.49 (2.8–50.9)	94.0
Single ventricle	13	56/347	13.76 (6.5–23.3)	71.8	12	104/238	37.84 (18.1–60.0)	89.9
LVOTO	15	35/386	8.17 (3.7–14.2)	59.4	13	18/246	6.91 (3.5–11.3)	21.8
CoA	15	18/386	4.57 (1.4–9.4)	58.8	13	5/246	3.01 (1.3–5.5)	0
RVOTO	15	108/386	35.49 (21.4–51.0)	86.3	13	173/246	67.43 (56.2–77.8)	61.3
Conotruncal anomaly	15	75/386	21.23 (16.0–27.0)	26.0	13	109/246	40.06 (28.0–52.8)	68.2
TGA	15	36/386	10.98 (5.0–18.8)	70.1	13	42/246	21.33 (10.9–34.1)	74.8
PLSVC	13	109/341	28.49 (17.0–41.6)	77.8	12	100/221	41.80 (28.9–55.3)	67.2
Interrupted IVC	15	336/386	89.15 (80.5–95.5)	75.4	13	11/246	4.86 (2.6–7.8)	0
Juxtaposition Ao/IVC	15	2/386	1.19 (0.3–2.5)	0	9	127/173	81.50 (59.2–96.2)	89.1
TAPVR	15	30/381	9.85 (5.4–15.5)	48.4	13	102/234	41.87 (28.4–56.0)	72.9
Dextrocardia	11	65/262	25.87 (13.3–40.9)	77.6	12	57/239	24.25 (10.4–41.6)	85.1
Arrhythmia	13	123/378	36.73 (26.9–47.2)	66.9	10	2/218	1.30 (0.2–3.2)	0

Ao, aorta; ASD, atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; CoA, coarctation of aorta; IVC, inferior vena cava; LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction; PLSVC, persistent left superior vena cava; RVOTO, right ventricular outflow tract obstruction; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; TGA, transposition of the great arteries; VSD, ventricular septal defect.

Anomalías cardíacas y extra cardíacas asociadas



Table 5 Pooled proportions (PP) for prevalence of associated extracardiac anomalies in fetuses diagnosed prenatally with left (LAI) or right (RAI) atrial isomerism

Extracardiac anomaly	LAI				RAI			
	Studies (n)	Fetuses (n/N)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)	Studies (n)	Fetuses (n/N)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)
Polysplenia	10	134/236	56.63 (48.1–65.0)	65.3	9	2/159	2.03 (0.4–4.8)	0
Asplenia	9	14/226	7.14 (2.1–14.9)	60	9	138/159	87.59 (75.5–96.0)	69.4
Abnormal stomach position	8	37/65	59.39 (38.1–79.0)	58.7	7	44/76	54.53 (38.5–70.1)	36.8
Abnormal liver position	6	24/53	32.54 (11.9–57.6)	68.5	7	50/76	45.89 (11.3–83.0)	90.1
Abnormal hepatobiliary tract	9	17/278	8.02 (3.5–14.3)	46.7	9	5/179	3.75 (0.5–9.8)	54.6
Intestinal malrotation	9	46/278	14.21 (2.5–33.1)	90.2	9	47/179	27.12 (7.9–52.0)	90.5
Gastrointestinal obstruction	9	12/278	4.91 (2.7–7.7)	0	9	6/179	3.97 (1.6–7.3)	0
Hydrops	11	45/258	11.76 (2.9–25.6)	83.4	10	6/180	3.67 (1.4–6.8)	0
Central nervous system anomaly	9	4/249	2.43 (0.9–4.7)	0	9	3/143	2.77 (0.7–6.0)	0
Facial anomaly	9	3/249	1.57 (0.3–3.9)	10	8	1/120	1.45 (0.1–4.3)	0
Thoracic anomaly	9	2/249	1.10 (0.2–2.7)	0	8	1/120	1.92 (0.3–5.1)	0
Abdominal wall defect	9	1/249	0.97 (0.1–2.5)	0	8	2/120	2.38 (0.4–5.8)	0
Limb anomaly	9	0/249	0 (0–1.8)	0	8	2/120	2.44 (0.2–7.2)	0
Kidney anomaly	9	7/249	3.24 (0.6–7.8)	37.8	8	3/120	3.43 (1.0–7.3)	0
Spine anomaly	9	2/249	1.10 (0.2–2.7)	0	8	0/120	0 (0–3.7)	0

Anomalías genéticas asociadas



Anomalías cromosómicas

Aneuploidías tienen poca asociación con heterotaxia 3-4%

Buca, et al 2018

LAI 3%
(IC 95% 1,2 – 5,6%)

RAI 4%
(IC 95% 0,8 – 9,6%)

Akalin, et al 2021

33 pacientes se sometieron a pruebas genéticas

Trisomía 18 (3%)

Yi T, et al 2022

72 fetos con estudio completo

Trisomía 21 (1,3%)

Buca, D.I.P et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-análisis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018.

Akalin, M. Heterotaxy síndrome: prenatal diagnosis, concomitant malformations and outcomes. *Prenatal Diagnosis* 2021.

Yi T, Sun H, Fu Y, et al. Genetic and Clinical Features of Heterotaxy in a Prenatal Cohort. *Front Genet.* 2022

Anomalías genéticas asociadas



Serie de 80 fetos con CC complejas y/o heterotaxia sin anomalías citogenéticas.

Aplicación de panel genético.

Panel incluía genes asociados a CC, aortopatías y disquinesia ciliar primaria.

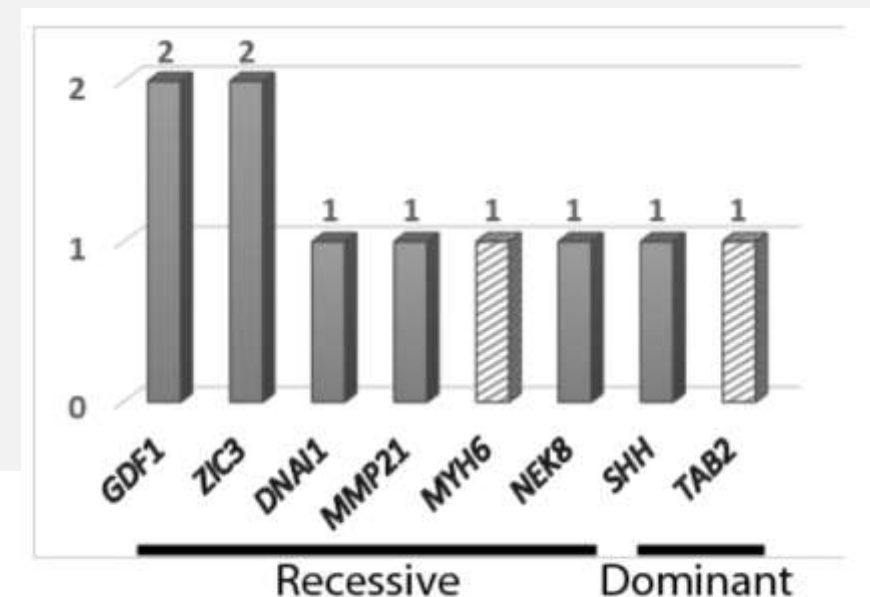
75 genes (2013) a 485 genes (2018)

Se detectaron **39% de VUS** en heterotaxia.

52 casos (65%) tenían heterotaxia asociada a CC.

Se encontró **variante patogénica** en 10/80 casos, 8/10 (8/52) tenían **heterotaxia (15%)**

20% de variantes patogénicas tenían antecedente de consanguinidad



Anomalías genéticas asociadas



Serie de 72 fetos con heterotaxia sin anomalías citogenéticas.

25% LAI y 75% RAI

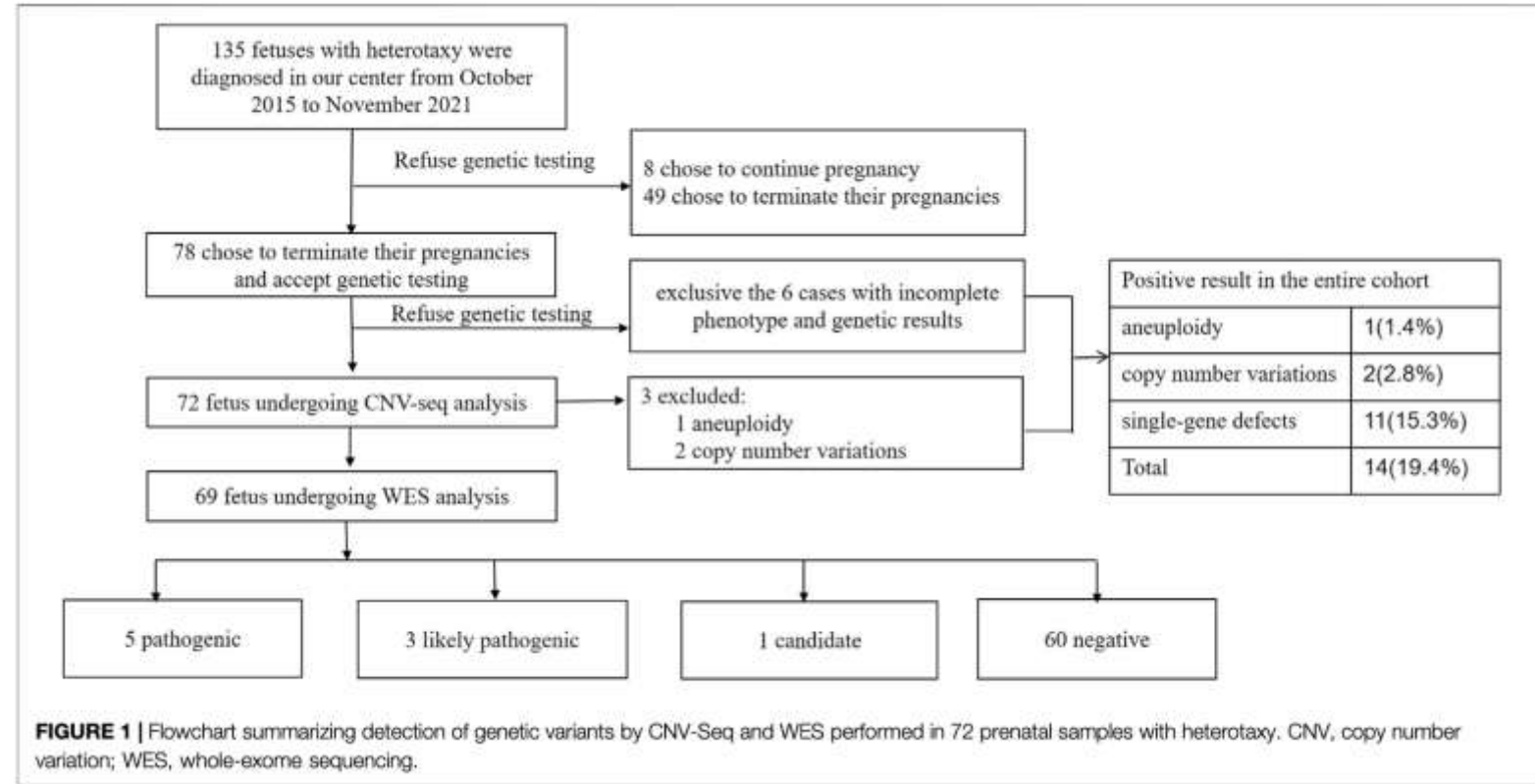
Estudio con CNV-seq y WES en trio.

15,3% tuvieron un resultado positivo

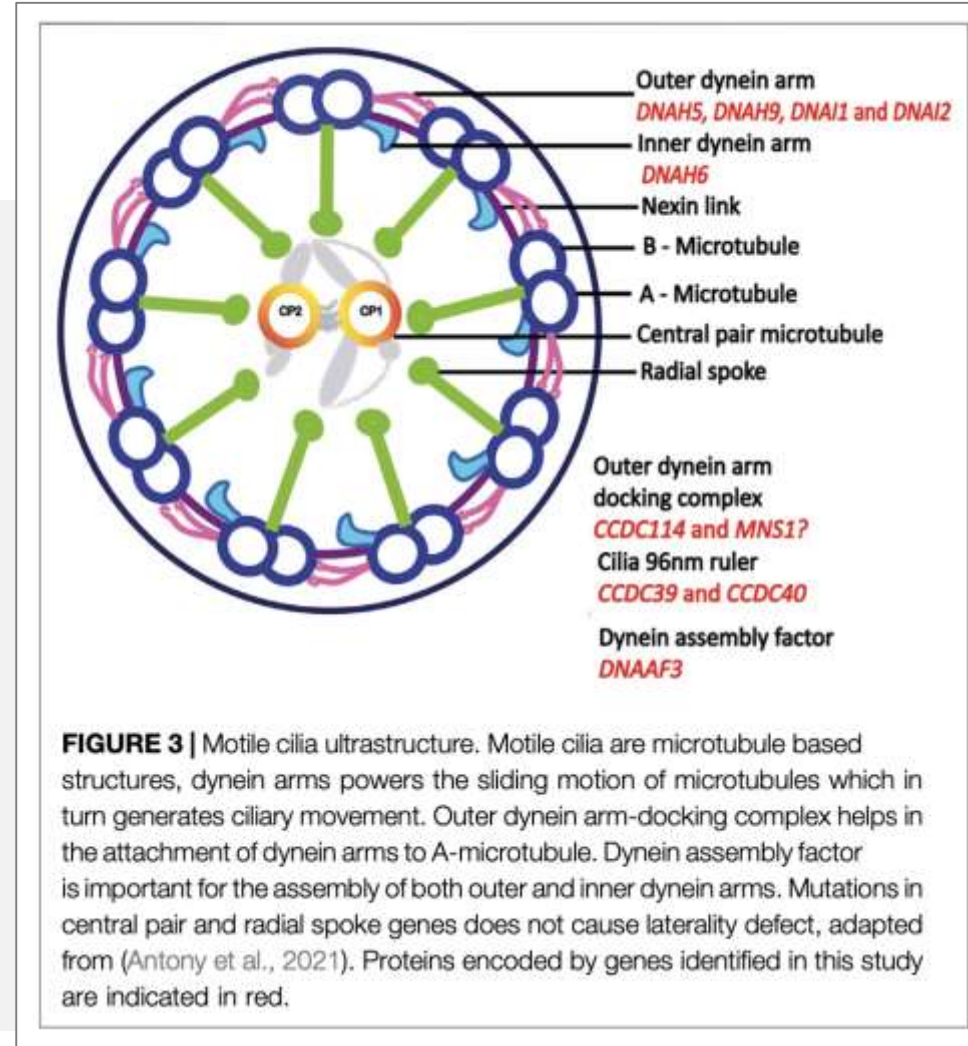
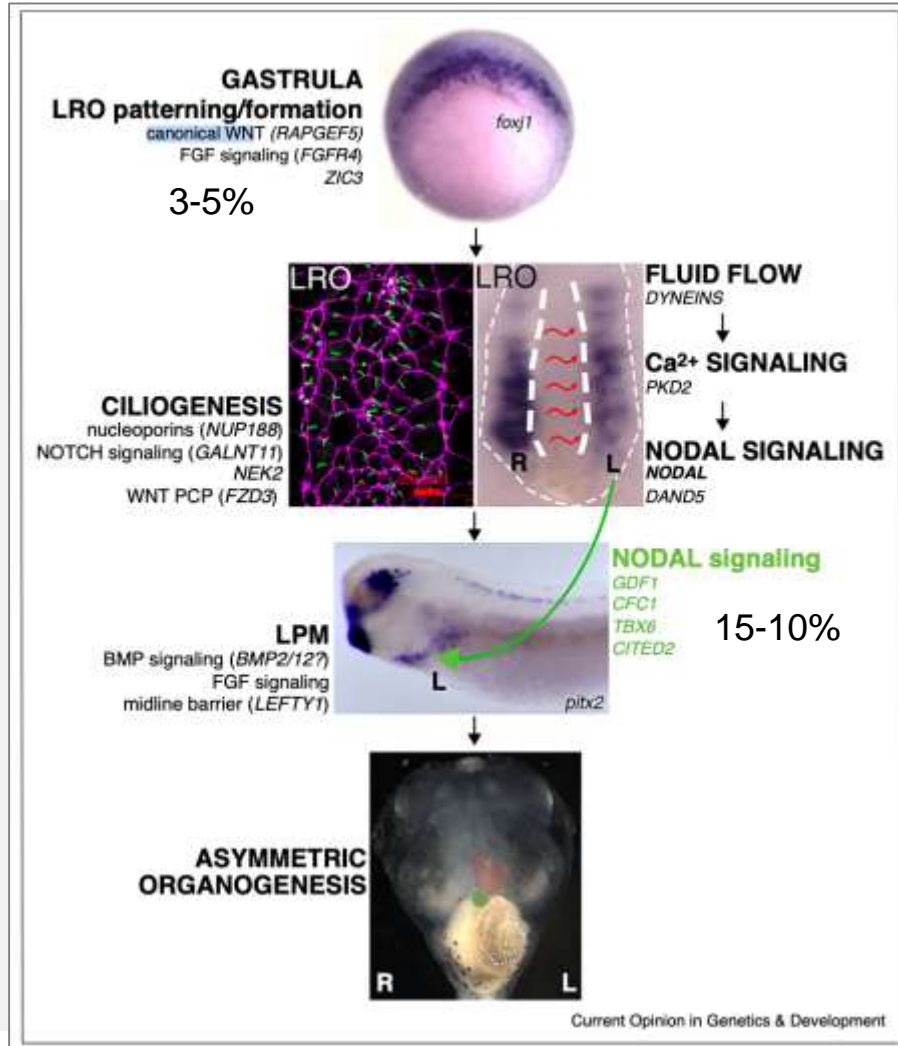
La detección de variantes fue mayor en RAI ($p = 0,04$)

3 otras anomalías: T21 (1) y 22q11.2 (2)

Aumento de capacidad diagnóstica 11,1%



La mayoría de las variantes asociadas a Disquinesia ciliar primaria.
Genes: CCDC40, CCDC114, DNAH5, DNAH11, ARMC4.



Disquinesia Ciliar Primaria

- Síndrome clínica y genéticamente heterogéneo
- Alteración de la función de cilios móviles (9+2)
- Prevalencia 1:10.000
- Cuadro clínico.
- Distress respiratorio neonatal
- Tos productiva diaria, infecciones recurrentes, rinosinusitis perenne, otitis media con efusión y bronquiectasias
- Infertilidad
- Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen alteraciones de la lateralidad (Situs Inversus + frecuente: Síndrome de Kartagener).

50 genes asociados

La mayoría codifica involucradas en el motor axonémico.

Herencia: AR, AD, Ligada a X

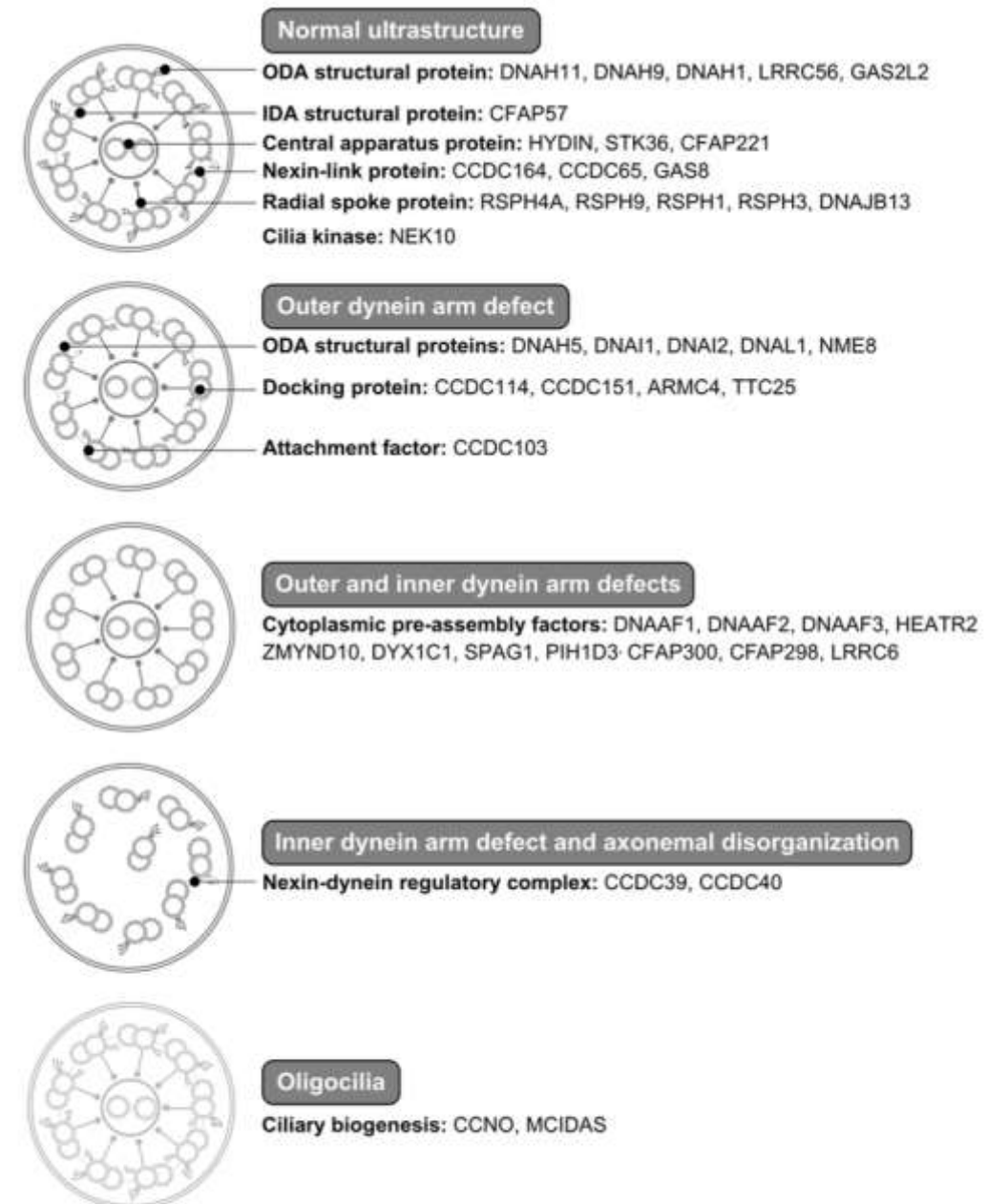


Figure 4. Classification of ultrastructural defects of the motile ciliary axoneme and genes associated with primary ciliary dyskinesia. IDA: inner dynein arm; ODA: outer dynein arm.

Desenlace perinatal y en la infancia



Table 6 Pooled proportions (PP) for prevalence of abnormal perinatal outcome in fetuses diagnosed prenatally with left (LAI) or right (RAI) atrial isomerism

Perinatal outcome	LAI				RAI			
	Studies (n)	Fetuses (n/N)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)	Studies (n)	Fetuses (n/N)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)
Termination of pregnancy	15	99/380	24.79 (14.9–36.2)	76.2	13	77/238	33.46 (22.6–45.3)	63.3
Intrauterine death	15	25/380	6.73 (3.9–10.2)	19.4	13	9/238	4.32 (2.1–7.3)	1.7
Neonatal death	14	34/668	11.12 (6.1–17.3)	50.1	11	36/232	17.55 (8.7–28.7)	69.4
Late death	13	21/365	6.24 (4.0–8.9)	0	11	37/232	14.69 (7.9–23.1)	54.3

Table 7 Pooled proportions (PP) for prevalence of abnormal surgical outcome in fetuses diagnosed prenatally with left (LAI) or right (RAI) atrial isomerism

Surgical outcome	LAI				RAI			
	Studies (n)	Fetuses (n/N)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)	Studies (n)	Fetuses (n/N)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)
Need for surgery	3	82/109	73.43 (44.4–94.3)	82.9	3	41/62	70.06 (20.7–99.6)	93.1
Biventricular repair	2	64/80	78.16 (64.3–89.4)	34.6	2	3/39	7.42 (0.5–33.7)	79.3
Univentricular repair	2	13/80	17.03 (9.7–25.9)	0	2	36/39	92.60 (66.3–99.5)	79.3
Deaths during or after surgery	3	11/82	26.80 (4.6–58.7)	78.3	3	11/41	27.81 (15.5–42.1)	27.0



Conclusiones finales



La sospecha prenatal de heterotaxia es relativamente fácil al evaluar de forma sistemática órganos abdominales y torácicos.

Pensar en LAI si interrupción de VCI con continuación de ácigos y RAI en caso de yuxtaposición de Ao y VCI.

La asociación con cardiopatías congénitas es muy alta y encontrar una cardiopatía compleja debe hacernos buscar heterotaxia en forma dirigida.

Las anomalías cromosómicas no son frecuentes, pero si las condiciones monogénicas.

El diagnóstico genético molecular en heterotaxia aumenta la capacidad diagnóstica en 11-15%

El desenlace perinatal, neonatal y en la infancia es malo por su alta mortalidad.