

CASO CLÍNICO

PENTALOGÍA DE CANTRELL

Dra. Yolani Rosario¹, Dr. Pedro Hernández², Dr. Walter López³, Dr. Byron Ovalle⁴, Dr. Rodolfo Andrino⁵, Dr. César Reyes⁶

Introducción:

La Pentalogía de Cantrell es un raro desorden caracterizado por una combinación de defectos severos de esternón, diafragma, corazón y paredes abdominales, en ocasiones asociado a una multiplicidad de anomalías congénitas. Puede afectar a ambos sexos.

El primer relato sobre esta entidad fue en 1958 por Cantrell y Mayor. Afecta a 5.5 infantes por un millón de nacimientos. Son mas afectados los varones en una proporción de 2:1y suelen tener signo sintomatología mas severa que en las mujeres. Resulta de defectos embriológicos mesodérmicos que ocurren probablemente entre el día 14 y 18 de vida embrionaria.

Abstract:

Cantrell's Pentalogy is a very rare disorder characterized by a combination of severe defects of the sternum, diaphragm, heart and abdominal wall, sometimes associated with multiple congenital anomalies. It can affect both sexes. Cantrell and Mayor first described this entity in 1958. Affects infants and 5.5 million births, males are more affected in a 2:1 ratio and usually have more severe symptoms and signs in women. This entity results from mesodermal defects that probably occur between the 14th and 18th day of embryonic life.

Caso

Paciente femenina de 25 años referida por médico particular porque un ultrasonido reporto un embarazo simple de 30 semanas 1 día con un feto único vivo con defecto de Pared Abdominal: a) Gastrosquisis, b) Corazón Ectópico.

La paciente con su primera Gestación; sin fecha de última regla, sin control prenatal.

Al examen físico abdomen globoso útero grávido ocupado por feto único vivo en cefálica por Leopold, trabajo de parto activo y una altura uterina de 26cms. Frecuencia cardiaca fetal 148 por minuto con buenos movimientos fetales.

Al examen ginecológico genitales externos de aspecto sano, al espejuelo cérvix dilatado, sin hemorragia, no leucorrea; al tacto vaginal se encuentra:

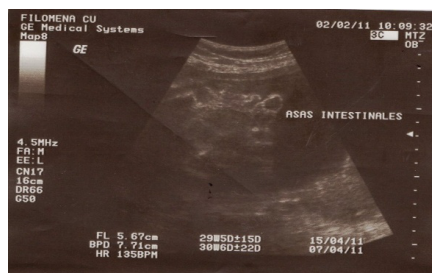


Figura 1. Fuente: Caso clínico Hospital General San Juan de Dios



Figura 2. Fuente: Caso clínico Hospital General San Juan de Dios



Figura 3. Fuente: Caso clínico Hospital General San Juan de Dios

una dilatación de 8 cms., un borramiento del 80%, consistencia media, cérvix posición medial con membranas ovulares enteras. Arco subpubico >90°. no se palpan espigas prominentes.

Se decide ingreso a Servicio de Labor y Partos para atención del parto.

¹. Residente de 3er Año

². Jefe de Residentes de Ginecología y Obstetricia

^{3,4}. Jefe de Unidad de Ultrasonido

⁵. Jefe de Sección Ginecología

⁶. Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Figura 4: Fuente: Caso clínico Hospital General San Juan de Dios

En el monitoreo de la paciente durante el trabajo de parto activo en el periodo expulsivo ya no se ausculta frecuencia cardíaca fetal. Figura 4



Figura 5 Fuente: Caso clínico Hospital General San Juan de Dios

Después del parto es evaluado por Pediatra Recién nacido de sexo masculino con peso 2 lbs., con defectos a nivel de la línea media; observándose corazón y vísceras totalmente exteriorizadas. Figuras 5, 6 y 7.



Figura 6: Fuente: Caso clínico Hospital General San Juan de Dios



Figura 7: Fuente: Caso clínico Hospital General San Juan de Dios.

Pentalogía de Cantrell

Concepto y clasificación

La pentalogía de Cantrell es una entidad que forma parte de los defectos de la pared abdominal y de la ectopia cordis, malposición cardíaca descrita por primera vez por Abbott en 18981 y que Van Praagh clasificó, de acuerdo con la localización del corazón fuera del tórax, en: 1) cervical, cuando el corazón se encuentra en el cuello y el esternón está intacto; 2) toracocervical, donde el corazón se exterioriza a través de un defecto en la porción superior del esternón; 3) torácico, aquí existe un defecto esternal y el corazón protruye a través de la pared anterior del tórax; 4) toracoabdominal, el defecto se encuentra en la porción inferior del esternón y epigastrio, y 5) abdominal, el esternón está indemne y una solución de continuidad en el diafragma permite el desplazamiento del corazón al abdomen superior.

La pentalogía de Cantrell –también conocida como ectopia cordis toracoabdominal, síndrome de Cantrell- Heller-Ravitch, síndrome de pentalogía y hernia diafragmática peritoneo-pericárdica– es una anomalía que incluye la variedad toracoabdominal de la ectopia cordis y en la que se asocian cinco anomalías: defecto epigástrico de la línea media abdominal supraumbilical, defecto del tercio inferior del esternón, deficiencia del segmento anterior del diafragma, defectos pericárdicos y malformaciones cardíacas congénitas, entre las que destacan la comunicación interventricular, comunicación interauricular, tetralogía de Fallot, doble vía de salida del ventrículo derecho, ventrículo único, divertículo ventricular, entre otras.⁴

En 1972, Toyama sugirió la siguiente clasificación, que depende de los hallazgos clínicos de la pentalogía y que tiene que ver con el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad. Clase 1: diagnóstico exacto; se aprecian los cinco defectos descritos por Cantrell; clase 2: diagnóstico probable, con cuatro defectos (que incluyen las anomalías intracardíacas y de la pared abdominal); clase 3: diagnóstico incompleto, combinaciones variables de los defectos (siempre incluyendo las anomalías esternas).

Epidemiología y etiología

La incidencia de este síndrome en países desarrollados es de 5.5 por un millón de recién nacidos siendo el sexo masculino es el más afectado, con una proporción de 2:1.

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se ha encontrado asociación con herencia familiar, como los casos de tres hermanos que tenían defectos graves en la pared del diafragma, y en dos de ellos el espectro sindrómico de la pentalogía de Cantrell,⁸ también se ha asociado a herencia dominante ligada al cromosoma X, diferentes aneuploidías como trisomía 18 y infección viral, exposición a sustancias tóxicas como amino-propionitrilo y teratógenos como la quinidina, warfarina, talidomida e incluso a la deficiencia de vitamina A.^{1,2}

La presentación de esta enfermedad en gemelos monocigotos y siameses toracópagos ha sido motivo de publicación en la literatura y se asocia a diversas malformaciones tanto cardíacas como extracardíacas, generalmente de consecuencias fatales, aunque también existen informes en la literatura de gemelos en los que uno era portador del síndrome y otro normal.¹⁵

Patogénesis

La patogénesis es poco conocida, sin embargo se cree que tiene lugar entre los días 14 y 18 de la vida embrionaria. Cantrell sugirió que las anomalías podían ser divididas en dos tipos de acuerdo con el mecanismo embriológico de desarrollo. En el primer tipo, una alteración del desarrollo mesodérmico produciría defectos tanto diafragmáticos, pericárdicos como intracardíacos. En tanto que, en el segundo tipo, la migración ventral inadecuada de estructuras del primordio produciría los defectos externos y el onfalocelo.

De esta manera, las alteraciones en la diferenciación del mesodermo, entre los catorce y los dieciocho días después de la concepción, explicarían la formación del conjunto de defectos observados en la pentalogía de Cantrell y los defectos del diafragma y pericárdicos serían consecuencia de las anomalías en el desarrollo del *septum* transverso.⁸ Se ha postulado que la formación excesiva de los espacios celómicos en el período embrionario temprano, además de la reducción de los elementos mesodérmicos somáticos, impide la migración normal y la fusión de las dos mitades del cuerpo humano, con la consecuente alteración en la fusión de la línea media que se aprecia en el síndrome de las bandas amnióticas o en la pentalogía de Cantrell.⁹

Sin embargo, el desarrollo embriológico de estas anomalías es sumamente complejo, debido a que el esternón, la pared abdominal y parte del diafragma se forman del mesodermo somático, en tanto que el miocardio se origina del mesodermo esplácnico; cualquier episodio que ocurra antes de la diferenciación de ambos puede producir defectos en todas las estructuras involucradas.

De ahí que en la literatura se informen casos de presentación diversa y que justifican la utilización de la clasificación de Toyama. Por ejemplo, es posible que se presenten defectos cardíacos sin alteraciones en el esternón o pericardio, o bien asociados a otras anomalías musculoesqueléticas y craneofaciales, que son considerados como parte de la pentalogía de Cantrell.²⁰

Conocer lo que ocurre en el desarrollo embrionario temprano y las bases moleculares implicadas es esencial para entender el desarrollo de esta patología tan compleja, de ahí que la investigación en modelos animales de experimentación sea una herramienta útil que permitirá, a través de la epigenética, identificar causas conocidas o probables que finalmente posibiliten al médico brindar información veraz a los padres, fortalecer el asesoramiento genético e incluso considerar las probabilidades de que se presente la enfermedad en la siguiente descendencia.

Manifestaciones clínicas y malformaciones asociadas

Las manifestaciones clínicas dependen del tipo y gravedad de las malformaciones asociadas, las que dividiremos en dos grupos: las anomalías cardiovasculares y otros defectos congénitos asociados.

Anomalías cardiovasculares

Se ha informado que hasta el 95% de los casos con la pentalogía tienen cardiopatías asociadas; entre éstas, la comunicación interventricular y la comunicación interauricular se presentan en cerca de la mitad de los casos.⁴ También se ha comunicado la asociación con tetralogía de Fallot,¹² doble vía de salida del ventrículo izquierdo,¹⁹ transposición de los grandes vasos,¹³ vena cava superior izquierda persistente, doble vía de salida del ventrículo derecho, ventrículo único, canal auriculoventricular completo, atresia mitral,¹⁴ entre otros hallazgos.

De ahí que, desde el punto de vista cardiovascular, los pacientes pueden presentarse desde asintomáticos hasta con disnea, insuficiencia cardíaca, cianosis y crisis de hipoxia, dependiendo de la anomalía cardíaca asociada.

Entre las anomalías cardíacas que acompañan el síndrome se encuentran los divertículos ventriculares,¹⁸ que son pequeñas saculaciones, generalmente apicales, y que rara vez se presentan como malformaciones aisladas,¹⁶ no forman parte de ningún síndrome malformativo congénito, se manifiestan clínicamente con trastornos electrocardiográficos, dolor torácico o muerte súbita por rotura del divertículo.^{7,8} De acuerdo con los hallazgos histopatológicos los divertículos se dividen en dos grupos: a) divertículo muscular (divertículo verdadero), que se caracteriza por conservar las tres capas de la pared, persistiendo cierta cinética muscular que generalmente está en sincronía con el resto del ventrículo y se asocia con mayor frecuencia a alteraciones estructurales de la línea media toracoabdominal y a cardiopatías congénitas; b) divertículo fibroso,⁹ formado exclusivamente por material fibroso, en general no se asocia con otros trastornos. El diagnóstico se efectúa en principio mediante ecocardiografía,³⁰ aunque en muchos casos no está clara la diferenciación entre divertículo, aneurisma y pseudoaneurisma, sobre todo si la localización es apical. El cateterismo con ventriculografía está indicado sólo cuando se sospecha cardiopatía isquémica.¹¹ Algunos trabajos han utilizado técnicas gammagráficas con el fin de evidenciar alteraciones en la captación miocárdica que luego deben ser confirmadas con otras técnicas, también la resonancia magnética promete ser útil para la evaluación de esta entidad.^{12,13} El tratamiento es quirúrgico siempre que se asocien otros defectos cardíacos,⁴ es controvertido el manejo

de los que no forman parte de la pentalogía y cuando los pacientes se encuentran asintomáticos, ya que existe el riesgo de muerte súbita; sin embargo, en términos generales se acepta que los divertículos verdaderos o musculares son menos proclives a la rotura y, por tanto, subsidiarios de un manejo conservador.

Otros defectos congénitos asociados

La ectopia cordis se asocia a otras alteraciones como espina bífida,⁵ diversas malformaciones del sistema nervioso central como hidrocefalia, anencefalia, meningocele, cefalocele, exencefalia, craneora-quisquisis,^{6,7} testículos intraabdominales, divertículo de Meckel, poliesplenía,⁸ atresia colónica o de ano,^{9,11} alteraciones craneofaciales como labio y paladar hendido, hipertelorismo, implantación baja de pabellón auricular, micrognatia,² pulmón hipoplásico, escoliosis, onfalocelo, hernia diafragmática, ausencia de vesícula biliar, higromacístico, defectos en las extremidades como sirenomelia, hipoplasia de extremidades, clinodactilia, ectrodactilia.^{13,16}

También se ha encontrado enfermedad renal poliquística,¹⁷ hendidura esternal congénita¹⁸ y malformaciones vasculares como origen común de las arterias carótidas (COCA).¹⁹ Otras anomalías son: ascitis, cordón umbilical con dos vasos y malrotación de colon. Cada defecto congénito asociado tiene su sintomatología característica, que permite sospechar su presencia como una entidad asociada.

Tratamiento

El manejo obstétrico, además del asesoramiento genético, debe incluir una búsqueda exhaustiva de las anomalías asociadas y la realización de cariotipo.

La mayor parte de los neonatos fallecen dentro de las primeras horas de vida extrauterina debido a que por el defecto de la pared anterior del tórax o del abdomen hay riesgo de ruptura visceral, sepsis, dificultad respiratoria por herniación de las vísceras, insuficiencia cardíaca e hipoxia grave por las malformaciones cardíacas asociadas,^{3,6} de ahí que la única opción terapéutica es la cirugía posnatal inmediata con reparación de la ectopia, de la cardiopatía y de otras malformaciones asociadas.

El manejo oportuno del corazón expuesto mediante solución estéril y el empleo de antibióticos de amplio espectro podrían, potencialmente, modificar las complicaciones.

Se ha publicado que el manejo preanestésico de la enfermedad con monitoreo del comportamiento ventilatorio, hidroelectrolítico y hemodinámico del paciente durante la intervención quirúrgica modifica sustancialmente el pronóstico de la enfermedad.⁸

El tratamiento dependerá de las anomalías asociadas, de la presencia de la cardiopatía y de la extensión del defecto de la pared abdominal y torácica; casi siempre el tratamiento requiere varias etapas, la primordial es el cubrimiento de las vísceras expuestas en el período neonatal temprano, corrigiendo siempre en primer término el defecto de la pared torácica y posteriormente la pared abdominal.

En función de la extensión del defecto de la pared torácica se puede corregir mediante cierre directo, como en el caso de pentalogía de Cantrell parcial y hendidura esternal,⁸⁸ o bien utilizando diversos materiales para cubrir el corazón y los órganos expuestos, siempre evitando la angulación y la torsión de los grandes vasos. Uno de ellos es el empleo de duramadre que se fija a la pared anterior del tórax, a ambos lados del diafragma y a su porción posterior,⁸⁹ el uso de colgajos de piel, epiplón y de material protésico hipoalergénico como Goretex, teflón o silicona¹ son otras alternativas de manejo.

Cuando la pentalogía se asocia a onfalocelo también es indispensable su corrección en un segundo tiempo. De acuerdo con la dimensión del defecto éste se clasifica en: tipo I) si el cuello es menor de 4 cm y el diámetro mayor del saco menor de 8 cm, y el tipo II) de dimensiones superiores. En los onfalocelos de gran tamaño el hígado se puede encontrar totalmente o parcialmente dentro del saco, por lo que en principio el manejo será conservador dejando granular el saco pincelándolo con mercurocromo y expuesto al aire bajo tienda estéril para que, una vez que epitelice y después de 8 semanas, se cierra el defecto de la pared de manera progresiva mediante diversas técnicas quirúrgicas, entre las que destacan la técnica de Schuster (que emplea láminas de Silastic) y de la Gross (que utiliza la piel del abdomen).^{2,3}

Sin embargo, a pesar de las modernas técnicas quirúrgicas y el manejo perioperatorio multidisciplinario, la corrección de la pentalogía de Cantrell sigue siendo un reto para el cirujano, debido al amplio espectro de anomalías asociadas y a la gravedad de las malformaciones cardíacas.

Algunos autores consideran que primero se debe corregir el defecto cardíaco *in situ*, dejando el corazón expuesto para corregirlo posteriormente en un segundo tiempo quirúrgico, argumentando la posibilidad de que el paciente presente bajo gasto cardíaco y arritmias cardíacas letales al tratar de colocar el corazón en una cavidad torácica pequeña.^{4,6} Otros, en cambio, apoyan corregir primero los defectos de la pared abdominal y torácica, precisamente para construir una nueva cavidad y evitar así la insuficiencia cardíaca secundaria a colocar el corazón en una cavidad virtual, para posteriormente hacer la construcción total en niños más grandes.⁸⁹ Sin embargo, siempre que sea posible, deben corregirse todos los defectos en un solo tiempo, ya que el pronóstico es mejor, con menos morbilidad.

La malformación cardíaca congénita se trata quirúrgicamente de manera convencional, según la patología de que se trate. Así, para el caso de la comunicación interventricular, el tratamiento es el cierre quirúrgico del defecto; la tetralogía de Fallot se tratará mediante corrección total; sin embargo, pueden existir malformaciones cardíacas graves que ameriten tratamiento paliativo o correctivo en varios tiempos quirúrgicos.

Pronóstico

El manejo obstétrico debe incluir una búsqueda exhaustiva de las anomalías asociadas, sobre todo cardíacas y la realización

de cariotipo.¹⁰⁰ El diagnóstico debe efectuarse dentro del primer trimestre de la gestación y, de corroborarse, el manejo obstétrico deberá hacerse en centros especializados, ya que el pronóstico de la enfermedad dependerá del manejo oportuno y de las malformaciones asociadas.

El parto por cesárea aparentemente no ofrece ventajas, sin embargo algunos autores consideran que disminuye la posibilidad de infección o de ruptura visceral.

La gran mayoría de los niños que fallecen dentro de las primeras horas de vida extrauterina es debido a alteraciones respiratorias y hemodinámicas por herniación de las vísceras, sepsis, perforación y torsión intestinal con obstrucción, insuficiencia cardíaca por compresión de la vena cava que impide el retorno venoso al corazón o por torsión de los grandes vasos, arritmias cardíacas letales y desequilibrio hidroelectrolítico.

La mortalidad informada en la ectopia cordis cervical es del 100% y la supervivencia en los defectos tora-coabdominales, a pesar del tratamiento correctivo, es del 28%.

Son factores de mal pronóstico la extensión del defecto toracoabdominal, la anomalía cardíaca congénita asociada y la presencia de otras malformaciones extracardíacas.

Pequeños defectos en la pared, con cardiopatías congénitas leves pueden sobrevivir en la etapa adulta.^{6,20}

REFERENCIAS

1. Abott FC. Congenital abnormality of sternum and diaphragm; protusion of the heart in the epigastric region. *Trans Pathol Soc London* 69:57-59, 1898.
2. Van Praagh R, Weinberg PM, Van Praagh S. Malposition of the heart. En: Moss A, Emmanouilides GC (eds). *Heart Disease in Infants, children and adolescents*, Williams and Wilkins, Baltimore, p. 394, 1977.
3. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A síndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. *Surg Gynecol Obstet* 107:602-614, 1958.
4. Cabrera A, Rodrigo D, Luis MT, Pastor E, Galdeano JM, Esteban S. Ectopia cordis and cardiac anomalies. *Rev Esp Cardiol* 55:1209-1212, 2002.
5. Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart: a case report and review of the syndrome. *Pediatrics* 50:778-792, 1972.
6. Carmi R, Boughman JA. Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: a possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet* 42:90-95, 1992.
7. Hernández-González M, Jiménez-Arteaga S, Ortega F y col. Pentalogy of Cantrell. A case report. *Arch Cardiol Mex* 76:202-207, 2006.
8. Martin RA, Cunniff C, Erickson L, Jones KL. Pentalogy of Cantrell and ectopia cordis, a familial developmental field complex. *Am J Med Genet* 42:839-841, 1992.
9. Carmi R, Parvari R, Weinstein J. Mapping of an X-linked gene for ventral midline defects (the TAS gene). *Am J Hum Genet Suppl* A984, 1993.
10. Fox JE, Gloster ES, Mirchandani R. Trissomy 18 of the pentalogy of Cantrell in a stillborn infant. *Am J Med Genet* 31:391-394, 1998.
11. Lipson AH, Collins F, Webster WA. Multiple congenital defects with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 341:1352-1353, 1993.
12. Dembinski J, Heyl W, Steidel K, Hermanns B, Hornchen H, Schroder W. The Cantrell-sequence: a result of maternal exposure to aminopropionitriles? *Am J Perinatol* 14:567-571, 1997.
13. Spencer R, Robichaux WH, Superneau DW, Lucas VW Jr. Unusual cardiac malformations in conjoined twins: thoracopagus twins with conjoined pentalogy of Cantrell and an omphalopagus twin with atretic ventricles. *Pediatr Cardiol* 23:631-638, 2002.
14. Moreira de Sa RA, De Souza Filho GP, Lopes LM, Faleiro EC, Junior JA. Cantrell's pentalogy in twins: prenatal diagnosis. *Twin Res Hum Genet* 9:597-599, 2006.
15. Bhat RY, Rao A, Muthuram. Cantrell syndrome in one of a set of monozygotic twins. *Singapore Med J* 47:1087-1088, 2006.
16. Moore KL. *The development human: clinical oriented embryology*. 4th ed, Philadelphia: WB Saunders; 1998.
17. Abu-Yousef MM, Wray AB, Williamson RA, Bonsib SM. Antenatal ultrasound diagnosis of variant of pentalogy of Cantrell. *J Ultrasound Med* 6:535-538, 1987.
18. Opitz JM, Zanni G, Reynolds JF Jr, Gilbert-Barness E. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet*:115:269-286, 2002.
19. Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *Am J Med Genet*: 79:215-225, 1998.
20. Ghidini, A, Sirtori, M, Romero R, Hobbins J. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell. *J Ultrasound Med* 7:567-572, 1988.