

CASO CLÍNICO

PENTALOGIA DE CANTRELL CON UN GEMELO SANO: REPORTE DE CASO

Oswaldo Tipiani Rodríguez^{1,a}, Percy Pantoja Soto^{2,b}, Hernán Arévalo Ruiz^{1,c}, Miguel Ponciano Biaggi^{1,a}, Raquel Giselle Quintanilla Amorós^{1,d}, María Isabel Quiroga de Michelena^{3,e}

¹ Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú

² Red Asistencial Sabogal

³ Profesora Emérita, Universidad Peruana Cayetano Heredia

^a Ginecólogo Obstetra

^b Gerente Quirúrgico

^c Jefe de Departamento de

Ginecoobstetricia

^d Cirujano Pediatra

^e Doctor en Medicina, Especialista en Genética

Financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de Intereses: Ninguno

Artículo recibido el 23 de marzo de 2014 y aceptado para publicación el 18 de abril de 2014.

Correspondencia:

Dr. Oswaldo Tipiani Rodríguez

Dirección: Jr. Colina 1081, Bellavista,

Callao 02, Perú

✉ oswaldo5tipi@hotmail.com

RESUMEN

Se comunica un caso de pentalogía de Cantrell en embarazo gemelar, en el cual solo uno de los fetos presentó el síndrome; el segundo feto no portaba malformación congénita. Este hecho podría reforzar teorías epigenéticas sobre su origen. Se hace alcances sobre el diagnóstico prenatal, la etiología y posibilidad de manejo en estos casos.

Palabras clave: Pentalogía de Cantrell; epigenética.

PENTALOGY OF CANTRELL WITH A HEALTHY TWIN: CASE REPORT

ABSTRACT

A case of pentalogy of Cantrell pathology in only one fetus of a twin pregnancy is reported; no congenital malformation was found in the second fetus. This fact would endorse epigenetic theories on its origin. Some thoughts on prenatal diagnosis, etiology and management of these cases are discussed.

Keywords: Pentalogy of Cantrell; epigenetics.

INTRODUCCIÓN

La pentalogía de Cantrell (PC) es un síndrome congénito poco frecuente, con anomalías graves y pobre pronóstico. Fue descrito en 1958⁽¹⁾ con 5 características: onfalocele, defecto pericárdico, defecto esternal inferior, defecto diafragmático anterior (los cuales traen como consecuencia *ectopia cordis*) y anomalías intracardiacas.

En una revisión de la literatura⁽²⁾, solo se ha publicado hasta el momento menos de 10 casos en gemelos, en cuyo contexto, es un hallazgo muy raro encontrar un segundo gemelo totalmente sano⁽³⁾.

Debido a la heterogeneidad de su presentación, Toyama⁽⁴⁾ sugirió la siguiente clasificación: clase 1) diagnóstico definido, con los cinco defectos presentes; clase 2) diagnóstico probable, con cuatro defectos, incluyendo anomalías intracardiacas y defectos de la pared ventral; y, clase 3) expresión incompleta, con tres combinaciones, incluyendo una anomalía esternal.

Comunicamos uno de los pocos casos de PC con un segundo gemelo totalmente sano, hecho que podría reforzar teorías epigenéticas sobre su origen.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente C.J.G. de 34 años de edad, ingresó al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú, el 25 de noviembre de 2013, transferida de policlínico con diagnóstico de gestación gemelar de 27 6/7 semanas, con pérdida de líquido amniótico desde 4 horas antes de su ingreso y con uno de los fetos con 'gastrosquisis'. G3P1011; G1



cesárea por preeclampsia en 2006, G2 aborto incompleto de 9 semanas. Negaba antecedente de hipertensión, diabetes, asma, tuberculosis, alergias y consumo de tabaco y drogas. Al examen: tensión arterial = 110/70, frecuencia cardíaca = 64, frecuencia respiratoria = 20, temperatura = 37°C. Se indicó hospitalización, con dexametasona para maduración pulmonar, ampicilina y eritromicina como profilaxis antibiótica y nifedipino como tocolítico.

Se realizó una ecografía de segundo nivel, observando una gestación doble monocoriónica biamniótica. El primer feto (F1) mostraba defecto amplio de abdomen superior y esternal bajo, con exposición de hígado, asas intestinales y *ectopia cordis*, sin malformaciones intracardíacas, con ponderado de 942 g. Se hizo el diagnóstico de pentalogía de Cantrell Clase 3 (figura 1). El segundo feto (F2) sin malformaciones detectables, con 909 g. Ambos tenían con ventana mayor de líquido amniótico de 32 y 48 mm, respectivamente.

Luego de 13 días de hospitalización, habiéndose descartado la rotura prematura de membranas y superada la amenaza de parto pretérmino, la paciente fue dada de alta. Ella reingresó en trabajo de parto el 15 de diciembre. Se practicó una cesárea y se confirmó el diagnóstico ecográfico en ambos fetos. El feto con PC falleció a los minutos del nacimiento. El segundo feto fue dado de alta sin problemas médicos.

DISCUSIÓN

La pentalogía de Cantrell es extremadamente rara. Se calcula una prevalencia de 1/65 000 a 1/200 000 nacimientos⁽¹²⁾. Comunicamos uno de

los pocos casos en la literatura médica de PC con un segundo gemelo totalmente sano.

Para el diagnóstico prenatal se utilizó ultrasonografía clásica 2D, diagnóstico que puede ser realizado desde el primer trimestre, teniendo a *ectopia cordis* como uno de los marcadores ecográficos más resaltantes (figura 1). Algunos autores abogan por el uso de la ecografía 3D o 4D debido a que podría permitir una mejor evaluación del tamaño del defecto, explicar mejor al paciente y por fines académicos⁽⁶⁾. Además, la resonancia magnética podría ser útil cuando los defectos son pequeños o transitorios⁽⁷⁾. Nosotros recurrimos al Doppler color y pulsado para realizar la ecocardiografía fetal (figura 2) y para confirmar la salida del hígado, observando la vena porta y el ductus venoso; no fue necesario recurrir a otro método auxiliar para agudizar el diagnóstico.

Aunque la etiología de este síndrome aún permanece desconocida, se observa que las malformaciones derivan de la línea media ventral embrionaria. La razón por la cual estas malformaciones tienden a concurrir en el feto es porque todas derivan del mismo 'campo de desarrollo'. El concepto de 'campo de desarrollo' (*developmental field*) introducido por Opitz^(8,9) establece que determinadas zonas del embrión actúan como una unidad durante la ontogenia normal y también ante cualquier disturbio; por esta razón, malformaciones idénticas pueden ser determinadas por diferentes agentes nocivos⁽¹⁰⁾.

La fisura labio palatina y defectos en el cierre del tubo neural⁽¹¹⁾, ambos igualmente defectos de la línea media (ventral y dorsal en uno y otro caso),

FIGURA 1. DETECCIÓN DE ECTOPIA CORDIS CON ULTRASONOGRAFÍA 2D.



FIGURA 2. VENTRÍCULOS, AURÍCULA IZQUIERDA Y SALIDA DE LA AORTA VISTOS CON DOPPLER COLOR.





coinciden también con la época de ocurrencia de la PC, entre los días 14 a 22 post concepción⁽¹²⁾.

Se la ha descrito relacionada a anomalía cromosómica (especialmente trisomía 18), a bandas amnióticas, a eventos vasculares disruptivos y, en raros casos, a probable mutación de genes en familias consanguíneas⁽¹³⁾, o en las que hay más de un afectado. Estos, en general, se refieren a casos con fenotipos incompletos, siguiendo una presentación que sugiere herencia recesiva en algunos casos^(10,14) o ligada al cromosoma X en otros⁽¹⁰⁾.

Basados en estudios en ratones, se ha sugerido que el gen BMP2 podría estar implicado, pero esto no ha podido ser demostrado⁽¹¹⁾. Estudios genómicos relacionados con hernia diafragmática congénita encontraron un caso de PC⁽¹⁵⁾ con delección del gen FZD2, el cual interviene en la vía de señalización de Wnt; sin embargo, esta misma delección se encontró en personas sanas en Nigeria, lo cual sugiere que podría ser un factor contribuyente, mas no determinante de esta patología. Otro gen sugerido es PORCN, relacionado con el síndrome de Goltz-Gorlin, una forma de displasia cutánea focal, ya que dos mujeres con este síndrome y mutaciones de PORCN dieron a luz fetos con defectos similares a la PC^(16,17).

En términos generales, la baja tasa de recurrencia familiar y la variabilidad del fenotipo hace probable que la PC sea la expresión de diferentes agentes nocivos que actúan en el campo de desarrollo de la línea media, probablemente con intervención de otros factores genéticos y epigenéticos, lo que definiría una forma de determinación multifactorial en la mayoría de los casos.

No obstante la baja prevalencia de la PC, se observa que entre los nacidos con esta malformación la incidencia de gemelaridad es más alta que en la población general. Por ejemplo, van Hoorn⁽¹⁸⁾ encuentra dos parejas de gemelos siameses entre 58 casos encontrados entre 1987 y 2007; y Hampton⁽¹⁷⁾ identifica cinco casos de gemelos publicados hasta 2013, todos con sexo masculino coincidente, aunque no pudo determinarse la cigocidad; e informa sobre un sexto caso, con gemelos de sexo femenino, ambas con PC, pero fenotipos no idénticos.

Sin embargo, esto no debe llamar la atención, ya que es sabido que el embarazo gemelar es un

factor de riesgo para malformaciones congénitas en general^(19,20), debido a la mayor probabilidad de eventos vasculares o mecánicos disruptivos. Esto es válido para gestación tanto mono como dicigótica, pero especialmente para la primera. Debe tomarse en cuenta que la gestación gemelar homocigótica se origina en un proceso muy precoz de escisión del blastocisto, el cual es propiamente un error morfogénico^(19,21) y que los mismos (poco conocidos) mecanismos etiológicos podrían influir en la presentación de ciertas malformaciones, especialmente de la línea media⁽²⁰⁾.

En el presente caso la gestación fue bicoriónica, biamniótica, ambos del mismo sexo pero discrepantes en cuanto a la presencia de PC. No pudo establecerse si era mono o dicigótica, pero esto último es lo más probable, ya que solo uno estaba afectado (figura 3). Si fue monocigótica, la separación debió ser temprana para influir en la discrepancia fenotípica entre ambos gemelos, o por la presencia de factores epigenéticos aún por comprender.

En suma, la PC es heterogénea en cuanto a su presentación clínica y a su etiología; evidentemente no hay una causa única, lo cual complica la asesoría genética. Aunque en la gran mayoría de casos se trata de un cuadro esporádico, sin mayor riesgo de recurrencia, conviene agotar, en el feto o en el recién nacido, las posibilidades de diagnóstico etiológico para poder hacer una mejor evaluación de riesgo. Cuando no es posible obtener estos datos, como sucedió en el presente caso, se asume herencia multifactorial y se estima una probabilidad de recurrencia menor de 1%.

FIGURA 3. NEONATO CON PENTALOGÍA DE CANTRELL CLASE 3.





El tratamiento quirúrgico es controversial, debido al reducido número de casos y la complejidad de las malformaciones, lo cual implica una elevada mortalidad. Por ejemplo, van Hoorn⁽¹⁸⁾ comunica una mortalidad de 64% en 58 casos hallados, incluyendo pacientes en quienes el embarazo fue terminado; incidiendo en que esta cifra podría ser mayor, debido al sesgo de publicación de casos exitosos, los mismos que son raros. Asimismo, observó que el pronóstico se vio ensombrecido por la presencia de *ectopia cordis*, anomalías asociadas y clase 1 de PC; y, aunque sugiere que las malformaciones intracardiacas no tendrían repercusión en dicho pronóstico (tal como lo había propuesto Hornberger previamente)⁽²²⁾, otros autores encontraron que estas sí constituyen un factor de riesgo de mortalidad, sobre todo cuando se encuentra cardiopatías complejas^(23,24). Por tanto, el planteamiento quirúrgico, depende de ciertas condiciones: el tipo de PC, el grado de *ectopia cordis*, la presencia de cardiopatía intracardíaca, y el hallazgo de otras malformaciones.

Desde que Cantrell propusiera una corrección en varios tiempos, se ha seguido esta conducta. Sin embargo, siempre que sea posible, debe corregirse todos los defectos en un solo tiempo para mejorar el pronóstico y disminuir la morbimortalidad, especialmente en defectos pequeños⁽²⁵⁾. Para los casos más complejos, se aboga por una reparación progresiva.

En el periodo neonatal temprano, se priorizará la corrección de la malformación que comprometa más la vida del paciente. Así, en casos con onfalocelo, el objetivo inmediato es el cierre de la pared abdominal, teniendo en cuenta que, en onfalocelos severos, el retorno quirúrgico de las vísceras incrementará la presión intraabdominal e intratorácica, en cuyo caso se puede optar por usar un silo o una malla. En ese mismo tiempo se deberá cubrir el defecto torácico empleando colgajos de piel o musculocutáneos, o con malla protésica.

Por otro lado, aunque en ciertos casos puede colocarse el corazón ectópico en la cavidad toracoabdominal, este procedimiento debe evitarse si existe una capacidad torácica pequeña y/o un onfalocelo importante, pues la trasmisión de presiones altas aunada a una cardiopatía puede causar descompensación hemodinámica brusca^(26,27). Si la reducción es posible, se puede cerrar el defecto pericardioperitoneal y diafrag-

mático, teniendo en cuenta que la hipoplasia e hipertensión pulmonar ensombrecen el pronóstico. Si la anomalía cardíaca es severa, se realizará una cirugía paliativa en un segundo tiempo del periodo neonatal.

Finalmente, el cierre del defecto esternal, el cual es necesario para lograr una sólida protección cardíaca, puede realizarse usando cartílago autólogo^(28,29).

En conclusión, la pentalogía de Cantrell es heterogénea en cuanto a su etiología y a su presentación clínica⁽³⁰⁾. El diagnóstico prenatal puede lograrse con métodos ecográficos estándares y es importante para planificar el manejo, el cual, pese a los avances en neonatología y cirugía pediátrica, aún conlleva morbimortalidad alta. Por lo mismo, es necesario un equipo multidisciplinario conformado por ginecólogos, neonatólogos, cirujano-pediatras y cirujano-cardiovasculares, para el seguimiento estricto del feto, con el fin de determinar el mejor momento del parto y la estrategia quirúrgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Pachajoa H. Pentalogía de Cantrell en el primer gemelo de un embarazo gemelar monocigótico: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2011;62:94-7.
3. Bhat RY, Rao A, Muthuram. Cantrell syndrome in one of a set of monozygotic twins. *Singapore Med J.* 2006;47:1087-8.
4. Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart: a case report and review of the syndrome. *Pediatrics.* 1972;50:778-92.
5. Desselle C, Herve P, Toutain A, Lardy H, Sembely C, Perrotin F. Pentalogy of Cantrell: sonographic assessment. *J Clin Ultrasound.* 2007;35:216-20.
6. Peixoto-Filho FM, do Cima LC, Nakamura-Pereira M. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell in the first trimester: is 3-dimensional sonography needed? *J Clin Ultrasound.* 2009;37:112-4.



7. McMahon CJ, Taylor MD, Cassady CI, Olutoye OO, Bezdold LI. Diagnosis of pentalogy of Cantrell in the fetus using magnetic resonance imaging and ultrasound. *Pediatr Cardiol.* 2007;28:172-5.
8. Opitz JM. The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr.* 1982;101:805-9.
9. Opitz JM. The developmental field concept. *Am J Med Genet.* 1985;21:1-11
10. Martin RA, Cunniff C, Erickson L, Jones KL. Pentalogy of Cantrell and ectopia cordis, a familial developmental field complex. *Am J Med Genet.* 1992;42:839-41.
11. Ranganath P, Pradhan M: Complete Pentalogy of Cantrell with cranio rachischisis: a case report. *J Prenatal Med.* 2012;6:10-2
12. 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.
13. Kachare MB, Patki VK, Saboo SS, Saboo SH, Ahlawat K, Saboo SS. Pentalogy of Cantrell associated with exencephaly and spinal dysraphism: antenatal ultrasonographic diagnosis. Case report. *Med Ultrason.* 2013;15:237-9.
14. Bird LM, Newbury RO, Ruiz-Velasco R, Jones MC. Recurrence of diaphragmatic agenesis associated with multiple midline defects: evidence for an autosomal gene regulating the midline. *Am J Med Genet.* 1994;53:33-8.
15. Wat MJ, Veenma D, Hogue J, Holder AM, Yu Z, Wat JJ, Hanchard N, Shchelochkov OA. Genomic alterations that contribute to the development of isolated and non-isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet.* 2011;48:299-307.
16. Maas SM, Lombardi MP, van Essen AJ, Wakeling, EL, Castle B, Temple IK, Kumar VKA, Writzl K, Hennekam RCM. Phenotype and genotype in 17 patients with Goltz-Gorlin syndrome. *J Med Genet.* 2009;46:716-20.
17. Hampton CT, Knutson NP. A case report of Pentalogy of Cantrell in twin girls. *e-J Neonatol Res.* 2013;3:74-7.
18. Van Hoorn JHL, Moonen RM, Huysentruyt CJ, van Heurn LW, Offermans JP, Mulder AL.. Pentalogy of Cantrell: two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *Eur J Pediatr.* 2008;167:29-35.
19. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformations. 5th Ed. WB Saunders, Philadelphia; 1997:652-63.
20. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod.* 2008;23:1306-11.
21. Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:313-8.
22. Hornberger L, Colan S, Lock J, Wessel D, Mayer J. Outcome of patients with Ectopia cordis and significant intracardiac defects. *Circulation.* 1996;94:32-7.
23. Vazquez-jimenez JF, Muehler EG, Daebritz S, Keutel J, Nishigaki K, Huegel W, Messmer B. Cantrell's syndrome: a challenge to the surgeon. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1178-85.
24. Morales J, Patel S, Duff J, Villareal E, Simpson J. Ectopia cordis and other midline defects. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:111-4.
25. Chen Y, Lai H, Duh Y, Wang JK, Chiu IS. Pentalogy of Cantrell corrected by one-stage repair. *J Formos Med Assoc.* 1996;95:555-7.
26. Wen L, Liao J, Hao J, Zhang D, Zou L, Dai SH, Liu W, Gao Y. Cantrell syndrome with complex cardiac malformations: a case report. *J Pediatr Surg.* 2011;46:1455-8.
27. Hao J, Xiao Y. Surgical treatment of three cases of Cantrell's syndrome. *J Med Colleges PLA.* 2009:296-300.
28. Kinoshita M, Park S, Shiraishi, Shino U. Thoracoabdominoplasty with umbilicoplasty for Cantrell's syndrome. *J Plast Surg Hand Surg.* 2012;46:367-70.
29. Jona J. The surgical approach for reconstruction of the sterna and epigastric defect in children with Cantrell's deformity. *J Pediatr Surg.* 2011;46:1455-8.
30. Chandran S, Dinesh A. Pentalogy of Cantrell: an extremely rare congenital anomaly. *J Clin Neonatol.* 2013;2(2):95-7.