

Revisión de la literatura

Asociación de ectopia cordis con pentalogía de Cantrell a partir de variantes en el gen ALDH1A2.

Association of ectopia cordis with Cantrell's pentalogy from variants in the ALDH1A2 gene.

Hana Jiménez-Müller^{1,a}, María-José Murillo-Osorio^{1,a}, Freddy Moreno-Gómez^{2,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
 2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor (c) en Humanidades, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Hana Jiménez Müller
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6439-0808>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: hjimenezm@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 31 de marzo de 2021.

ACEPTADO: 07 de septiembre de 2021.

RESUMEN

Objetivo: Identificar la relación de variantes en el gen ALDH1A2 con la ectopia cordis descrita en los pacientes con pentalogía de Cantrell. **Materiales y métodos:** Según la declaración PRISMA, se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura en bases de datos como Medline, SciELO, Scholar Google; se tuvo en cuenta el conector booleano AND y descriptores en salud como: *ectopia cordis*, *Pentalogy of Cantrell*, *ALDH1A2*. Finalmente, 11 publicaciones cumplieron los criterios de la pregunta orientadora. **Resultados:** Se obtuvo la información a partir de categorías sociodemográficas y temáticas, que fueron empleadas para orientar la discusión, disponiéndose en la Tabla 1. **Conclusiones:** A lo largo de la revisión de la literatura se evidenció que tan solo tres publicaciones abordan la correlación de las variantes en el gen ALDH1A2 con las manifestaciones encontradas en la pentalogía de Cantrell, específicamente la ectopia cordis; considerando la codificación de este gen como insumo indispensable para la obtención del ácido retinoico, molécula con un papel crucial en la cardiogénesis. Sin embargo, no se presentó un consenso en este punto, lo cual resalta la importancia de seguir investigando frente a la etiopatogenia de estas entidades a partir de estudios funcionales para evaluar la genética involucrada con estas dos condiciones. Además, considerando la alta tasa de mortalidad de las malformaciones congénitas en Colombia, se hace fundamental implementar y establecer programas de vigilancia epidemiológica para estas entidades, que permitan identificar oportunamente neonatos que las presenten y así implementar un manejo adecuado y poder transformar la evolución clínica de estos individuos.

Palabras clave: Mutación, ALDH1A2, ectopia cordis, pentalogía de Cantrell.

ABSTRACT

Aim: To identify the relationship from variants in the ALDH1A2 gene with the ectopia cordis described in patients with pentalogy of Cantrell. **Materials and methods:** According with PRISMA statement, a systematic search of the literature was carried out in databases such as Medline, SciELO, Scholar Google; using the Boolean AND connector and health descriptors such as: *ectopia cordis*, *pentalogy of Cantrell*, *ALDH1A2*. Finally, eleven publications met the criteria of the guiding question. **Results:** The information was obtained from sociodemographic and thematic categories, which were used to guide the discussion, and are arranged in Table 1. **Conclusions:** Throughout the literature review it was evidenced that only three publications address the correlation of the variants in the ALDH1A2 gene with the manifestations found in Cantrell's pentalogy, specifically ectopia cordis; considering the coding of this gene as an essential input for obtaining retinoic acid, a molecule with a crucial role in cardiogenesis. However, a consensus was not presented on this point, which highlights the importance of continuing to investigate the etiopathogenesis of these entities from functional studies to evaluate the genetics involved in these two conditions. In addition, considering the high mortality rate of congenital malformations in Colombia, it is essential to implement and establish epidemiological surveillance programs for these entities, which allow the timely identification of newborns that present them and thus implement an adequate management and be able to transform the clinical evolution of these individuals.

Key words: Mutation, ALDH1A2, ectopia cordis, Pentalogy of Cantrell.

Jiménez-Müller H, Murillo-Osorio MJ, Moreno-Gómez F. Asociación de ectopia cordis con pentalogía de Cantrell a partir de variantes en el gen ALDH1A2. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(1):14-21.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas son un problema de salud pública en Colombia, con una tasa de mortalidad en 2009 de 2,95 por 1000 nacidos vivos, siendo la segunda causa de mortalidad en menores de un año. Es por ello que el estudio de éstas, a partir de su identificación prenatal, resulta fundamental como base de la atención primaria.¹

Los defectos de la pared anterior, torácica y abdominal, son un grupo de malformaciones congénitas que representan defectos heterogéneos y comparten como característica común la herniación o evisceración de uno o más órganos desde la cavidad corporal. Las patologías más frecuentes de este grupo son: la pentalogía de Cantrell para la cavidad torácica, y la gastrosquisis y el onfalocele para la cavidad abdominal; todas estas malformaciones congénitas (excepto el onfalocele) tienen origen en la fusión incorrecta de los pliegues laterales en la línea media de la pared anterior, entre finales de la tercera e inicios de la cuarta semana del desarrollo embrionario. En dicho proceso de fusión, se encuentran afectados diversos mecanismos celulares que incluyen comunicación, proliferación, migración y apoptosis celular.²

La pentalogía de Cantrell descrita inicialmente por Cantrell, Haller y Ravitch en 1958,³ corresponde a un síndrome polimalformativo congénito, caracterizado por la expresión parcial o completa de cinco anomalías: defecto de la línea media abdominal supraumbilical, defecto diafragmático anterior, defecto esternal inferior, defecto pericárdico diafragmático, y anomalía intracardiaca la cual impacta en el compromiso y severidad de la patología.^{4,5} La incidencia estimada en la literatura es de 1/65.000 a 1/200.000 nacidos vivos.⁵

Una de las anomalías cardíacas que cursa concomitante con la pentalogía de Cantrell es la ectopia cordis, alteración inusual de alta mortalidad, caracterizada por evisceración (exteriorización de un órgano de su cavidad corporal) del corazón.^{6,7} Van Praagh, clasificó la ectopia cordis en cinco tipos de acuerdo a la localización del corazón fuera del tórax: 1. Cervical; 2. Torácica; 3. Toracoabdominal; 4. Abdominal; y 5. Toracocervical; siendo la torácica la más común (65%) y la cervical la de peor pronóstico con una mortalidad del 100%, asociada a infección, insuficiencia cardíaca, hipoxemia y herniación visceral.⁸⁻¹⁰

Si bien, aún resulta inédita la etiología de estas dos entidades,^{10,11} el estudio genético se ha direccionado hacia el gen *ALDH1A2* o *RALDH2*, cuyas alteraciones han sido asociadas como posible factor etiológico de diversas anomalías congénitas, dentro de las cuales se encuentran: la hernia diafragmática congénita, y múltiples cardiopatías congénitas. Este gen codifica para la enzima retinaldehído deshidrogenasa tipo 2, la cual se encarga de la conversión de la vitamina A en su derivado activo, el ácido retinoico,

el cual cumple un papel fundamental durante la organogénesis temprana específicamente en la cardiogénesis.¹²⁻¹⁴ Por tanto, el objetivo de esta revisión de la literatura consiste en identificar la relación de variantes en el gen *ALDH1A2* con la ectopia cordis descrita en los pacientes con pentalogía de Cantrell.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura, con base en los parámetros de la Declaración PRISMA (19) en Medline, SciELO y Scholar Google mediante el uso de los descriptores en salud *ectopia cordis*, *pentalogy of Cantrell* y *ALDH1A2*, combinados entre sí a través del conector booleano *AND*. En Medline (por medio de PubMed) se encontraron 187 publicaciones de las cuales, luego de leer títulos y resúmenes, fueron seleccionadas y elegidas 19 publicaciones. En SciELO se encontraron 15 publicaciones de las cuales fueron seleccionadas y elegidas ocho publicaciones. En Scholar Google se encontraron, seleccionaron y eligieron dos publicaciones. En total fueron seleccionadas 29 publicaciones, sólo de éstas incluyéndose 11, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión de acuerdo a la pregunta orientadora.

RESULTADOS

De los 11 artículos se extrajo la información a partir de categorías sociodemográficas (autores, año de publicación y tipo de estudio) y de categorías temáticas (objetivo de la publicación, explicación embriológica, metodología para describir el gen *ALDH1A2* y mutaciones encontradas) que fueron empleadas para orientar la discusión (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Las publicaciones variaron sus objetivos de acuerdo al tipo de estudio. En este sentido, 10 reportes de caso presentaron las diversas variantes y manifestaciones clínicas de ectopia cordis y/o pentalogía de Cantrell, centrados fundamentalmente, tras una breve revisión de la literatura, en la manifestación clínica de las entidades y su posible mecanismo de herencia ligado al cromosoma X, en los factores de repercusión genética como el grado de consanguinidad y en la importancia del trabajo multidisciplinario en el abordaje de los casos.^{5,10-12,17,18,20,22,26,28,29}

Se resalta la presencia de un reporte de caso inusual a partir de un feto hallado en un museo de morfología de Colombia, al cual se le describen una serie de características compatibles con un Síndrome Toracoabdominal;²⁹ una revisión de la literatura se encargó de describir el desarrollo embrionario de la pared torácica y las anomalías asociadas a defecto esternal, además de describir los métodos de tratamiento disponibles.¹⁸ Una de estas publicaciones incluyó una serie de recomendaciones para el manejo de este tipo de anomalías por parte de los especialistas en pediatría.¹⁸

Variantes del Gen ALDH1A2 asociadas ectopia cordis y pentalogía de Cantrell

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión

Autor	Año	Tipo estudio	Objetivo	Explicación embriológica	Metodología para describir el gen ALDH1A2 y mutaciones encontradas
Kylat	2019	Reporte de caso	Describir las formas completa e incompleta de la Pentalogía de Cantrell.	Defectuosa formación, diferenciación y migración del mesodermo en el período embrionario temprano. Falla en el mecanismo de plegamiento de los pliegues laterales del cuerpo y los pliegues cráneo-caudales, que convierten el delgado disco germinal trilaminar en una estructura tubular iniciando a las 5 semanas de gestación, y que normalmente puede converger y contraer el anillo umbilical, cerrando así la pared ventral abdominal.	Deleciones o duplicaciones de PORCN, thoraco-abdominal syndrome (TAS), ALDH1A2 y tenerurin-4 (TENM-4).
Madi <i>et al</i>	2019	Reporte de caso	Presentación de un caso de ectopia cordis asociado a Pentalogía de Cantrell y la importancia de la participación de un equipo multidisciplinario en el tratamiento de esta condición.	La etiología desconocida ocurre alrededor de los días 14 y 18 de gestación. Consecuentemente, no ocurre el desarrollo del septum transversum del diafragma ni ocurriría la migración de la parte superior de los pliegues mesodérmicos abdominales en dirección ventromedial. En esta situación, algunos órganos se exteriorizan a partir del defecto en la pared abdominal y el esternón.	Mapeo genómico de región donde ocurre mutación. La mutación de TAS está mapeada en la región Xq25-q26.1. Asociado con cromosomopatías como trisomías 13 t 18
Puvabanditsin <i>et al</i>	2013	Reporte de caso	Reporte de un caso y revisión de la literatura.	Anormalidades en el desarrollo temprano del mesodermo. Dentro de los defectos se encuentran: maduración fallida de varios elementos de la línea media mesodérmica, incluyendo: corazón, esternón, recto abdominal, diafragma, y endocardio. El fallo en la fusión de los pliegues cefálicos anteriores puede resultar en anomalías encontradas en asociación a la Ectopia cordis. El origen de la ectopia cordis puede estar dado también por la presentación del síndrome de bandas amnióticas, particularmente los tipos torácico, toracoabdominal y abdominal; seguido a la ruptura del corion a las 3 semanas de gestación, este síndrome interfiere en el descenso normal del corazón debido a compresión mecánica, causando teratogénesis mecánica. Los mecanismos ocurren alrededor de los días 14-18 después de la concepción (durante las divisiones somáticas y espláncnicas del mesodermo).	Cariotipo normal. Análisis de hibridación genómica comparativo (aCGH- Human Genome build: hg18) de muestra de sangre periférica fue normal
Martin <i>et al</i>	1992	Reporte de caso	El objetivo de este reporte es documentar la primera recurrencia de este tipo de defecto de la pared abdominal, en una familia, y proponer que éste es causado por un gen ligado al X operando en la línea media.		Análisis cromosómico de una muestra de sangre periférica materna mostró en 3 ocasiones documentadas: 45,X, 46,XX/ 47, XXX mosaïcismo. Su primer cariotipo mostró 2% de células 45, X, y 4% de células 47, XXX. Su segundo cariotipo mostró 4% de células 45, X y 2% de células 4, XXX.
Restrepo <i>et al</i>	2013	Reporte de caso	Discutir el diagnóstico prenatal, la base genética, la evaluación posnatal y el manejo del pentad clásico (tipo 1), pero con una constelación de manifestaciones cardíacas no descritas previamente	Varias hipótesis para explicar la causa de la asociación entre Pentalogía de Cantrell y Ectopia Cordis: 1) teratogénesis causada por bandas amnióticas. 2) anomalía en el desarrollo mesodérmico o la migración; y 3) mutaciones genéticas importantes, como defectos graves que involucran la pared abdominal anterior y el diafragma.	Se sospecha que Pentalogía de Cantrell tiene vínculo con mutación en gen PORCN, el cual codifica proteínas del retículo endoplásmico, éstas están unidas a la membrana y son necesarias para la secreción de proteínas Wnt.
Türkyilmaz <i>et al</i>	2018	Reporte de casos	Se determinaron las distintas presentaciones de EC diagnosticadas en el centro entre 2010 y 2017.	Se cree que la EC tiene un origen heterogéneo: una teoría es que se da una falla primaria en el periodo embriológico temprano, en el momento en que descien- de el corazón y se da la fusión de la línea media de los pliegues laterales del cuerpo; por otro lado, se plantea que la ruptura del corion o saco vitelino conduce a un defecto en la pared torácica.	Teoría en la cual se da una mutación en el gen de la proteína morfogenética ósea (BMP2), que juega un papel vital en la formación del corazón y el cierre del cuerpo ventral. Al estar mutada, se interrumpe el desarrollo normal de la anatomía del corazón junto con la interrupción del cierre de la pared ventral del cuerpo.

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión (Continuación)

Autor	Año	Tipo estudio	Objetivo	Explicación embriológica	Metodología para describir el gen ALDH1A2 y mutaciones encontradas
Williams <i>et al</i>	2019	Revisión de la literatura	Explorar la evolución tanto de la comprensión como del tratamiento de la Pentalogía de Cantrell y proporcionar recomendaciones actuales a los pediatras de hoy	Cantrell, consideró que podía haber una doble causa de los defectos presentados. En primer lugar, planteó que ocurría afectación en el desarrollo del septum transversum que involucraba también el mesodermo somático y esplácnico; estos son responsables de la formación del diafragma anterior, el pericardio inferior y las estructuras cardíacas, respectivamente. En segundo lugar, estimó que el esternón primordial no migraba ni se fusionaba por completo, lo que provocaba inadecuada unión de la musculatura abdominal anterior, teniendo como consecuencia defectos en la pared abdominal. Probablemente, todo lo descrito ocurre entre los 14 y 18 días de vida embrionaria.	Se han relacionado varios casos de pentalogía de Cantrell con anomalías cromosómicas: trisomía 21, 18, síndrome de Turner. La pentalogía de Cantrell también puede ser resultado de la mutación del gen <i>PORCN</i> o Porcupine, responsable de mediar en la acetilación del ligando <i>Wnt</i> . Mutación genética adicional identificada en un paciente con pentalogía de Cantrell es la duplicación de <i>ALDH1A2</i> , que codifica enzima necesaria para la transformación de la vitamina A en ácido transretinoico. El ácido retinoico desempeña papel fundamental tanto en el desarrollo cardíaco normal como en el desarrollo del diafragma, componentes significativos de pentalogía.
Steiner <i>et al</i>	2013	Reporte de caso	Exponer el caso de un bebé varón caucásico recién nacido con pentalogía de Cantrell diagnosticada prenatalmente y una nueva variante de número de copias heredada de la madre detectada por análisis de microarrays de cromosomas.	El mecanismo que da origen a la pentalogía de Cantrell ha sido la falla del desarrollo de un segmento del mesodermo lateral en la edad gestacional de 14 a 18 días. Como consecuencia, los pliegues mesodérmicos emparejados de la parte superior del abdomen no migran ventromedialmente y el tabique transversal del diafragma no se desarrolla.	Análisis a través de microarreglos cromosómicos en bebé nacido con pentalogía de Cantrell, que demostró una nueva ganancia en el número de copias en un intervalo de 15q21.3. Entre los genes encontrados en el segmento repetido estaba <i>ALDH1A2</i> (<i>RALDH2</i>), que codifica la enzima retinaldehído deshidrogenasa tipo 2; ésta es fundamental para la conversión de vitamina A (retinol) de la dieta en ácido transretinoico. Se cree que esta nueva variante en asociación con la pentalogía de Cantrell puede ser significativa. La alteración en <i>ALDH1A2</i> es clínicamente relevante en el paciente que se reporta en el artículo, considerando su metabolismo, viendo la importancia del ácido retinoico durante el desarrollo temprano del patrón axial y en el desarrollo posterior para la organogénesis.
Reyes Bacardí <i>et al</i>	2014	Reporte de caso	Presentar el caso, previo consentimiento de la pareja, para la descripción de las características clínicas y la información de los resultados de las pruebas de diagnóstico prenatal, así como para mostrar las fotografías.	Cantrell sugirió un fallo en el desarrollo embrionario de un segmento del mesodermo lateral entre los 14-18 días de gestación. Por consiguiente, el septo transversal del diafragma no se desarrolla, y las columnas bilaterales mesodérmicas del abdomen superior no migran ventromedialmente; viscerándose los órganos de las cavidades torácica y abdominal.	Las mutaciones del gen homólogo humano de la porcupina (<i>PORCN</i>) se han asociado con fenotipos como el angioma serpiginoso, el complejo pared abdominal miembro (o síndrome del cordón umbilical corto), la pentalogía de Cantrell y el síndrome de Goltz-Gorlin. Este gen está localizado en Xp11.23 y codifica una proteína que tiene un papel clave en el desarrollo del tejido embrionario. La mutación sin sentido de este gen, se ha relacionado con la pentalogía.
Ayala Zapata <i>et al</i>	2017	Reporte de un caso en un museo de morfología	Reportar un caso de un feto encontrado en un museo de morfología con características compatibles con sta, para realizar una revisión de la literatura sobre la patogénesis del síndrome y los hallazgos en el caso reportado.		La etiología del STA se ha dicho que es genética, con patrón de herencia ligado al cromosoma X dominante, y se han reportado alteraciones en locus específicos en brazo largo del cromosoma X. El patrón de herencia descrito en los estudios mencionados fue ligado al X dominante con penetrancia completa. Tras un mapeo transcripcional del locus Xq27 se han reportado diferentes regiones candidatas como posibles sitios de alteraciones en desórdenes ligados al cromosoma X. Actualmente, la alteración genética aceptada como causante del STA se ubica en la región Xq25-q26.1
Bejarano Rodríguez <i>et al</i>	2015	Revisión de caso	Presentar el caso de un feto femenino con una Pentalogía de Cantrell incompleta (clase II) que presenta: ectopia cordis, hendidura esternal y onfalocelo.	Falla en la migración de las estructuras del primordio mesodérmico en aproximadamente 14-18 días de vida embrionaria o cierre incompleto de los pliegues laterales en la región torácica. Otra hipótesis sugiere ruptura entre el corion y el saco amniótico produciendo una presión abdominal elevada y con ello el cierre incompleto del esternón, diafragma y pericardio.	Se observa microduplicación del cromosoma 15q21.3 en esta entidad, uno de los genes alterados es el <i>ALDH1A2</i> responsable de la enzima retinaldehído deshidrogenasa tipo 2. Se han descrito casos familiares donde se sugiere una herencia probablemente vinculada al gen recesivo X.

Variantes del Gen ALDH1A2 asociadas ectopia cordis y pentalogía de Cantrell

La pentalogía de Cantrell es una malformación congénita definida por cinco características específicas, asociadas a los defectos en la línea media de: 1. La pared abdominal supraumbilical; 2. El diafragma anterior; 3. La parte inferior del esternón; 4. El pericardio diafragmático; y 5. Las anomalías intracardiacas asociadas, estas últimas con una amplia variabilidad de defectos que incluyen, dentro de los más comunes, el tabique ventricular, el tabique auricular, la tetralogía de Fallot y la estenosis pulmonar.¹⁸ Debido a la amplia diversidad de la manifestación de estos defectos, la pentalogía de Cantrell ha sido dividida en tres clases: La clase I con la presencia de cinco defectos y diagnóstico definitivo, la clase II con la presencia de cuatro defectos (incluidas anomalías intracardiacas y de la pared abdominal) y diagnóstico probable, y la clase III con presencia de varias combinaciones de defectos (incluyendo anomalía esternal) y diagnóstico incompleto.⁹

Por otro lado, la ectopia cordis se ha definido como una alteración en la que, debido a las anomalías de la fusión esternal, el corazón del feto se ubica por fuera, de forma parcial o total, de la cavidad torácica. Con una ocurrencia de seis a ocho personas por cada millón de nacidos vivos, la ectopia cordis, por lo general, hace parte de los defectos que componen a la pentalogía de Cantrell, sin embargo, puede presentarse de manera independiente. Así, la ectopia cordis se ha tipificado, con su respectiva frecuencia, en ectopia cordis cervical (3%), ectopia cordis toracocervical (<1%), ectopia cordis torácica (60%), ectopia cordis toracoabdominal (7%) y ectopia cordis abdominal (30%). De los anteriores, el tipo toracoabdominal presenta un mejor pronóstico, el tipo torácico una mayor sobrevida y el tipo cervical es incompatible con la vida, con una mortalidad del 100%.^{9,31} En la actualidad, aunque se ha podido relacionar con una embriogénesis defectuosa de la pared torácica anterior, la etiología de estas entidades aún resulta desconocida.^{12,22}

La pentalogía de Cantrell ha sido asociada con una probable falla en la migración celular desde el primordio mesodérmico durante el desarrollo embrionario temprano, específicamente entre los 14 a 18 días de gestación.¹⁸ En consecuencia, el septo transversal que constituye el diafragma no se desarrolla y los pliegues mesodérmicos de la parte superior del abdomen no migran ventromedialmente, por lo que, los órganos próximos pueden eviscerarse a través de los defectos presentes en la pared esternal y abdominal anterior.²¹ De igual forma, se ha planteado una segunda hipótesis que describe el origen en la ruptura del corion y/o del saco vitelino a la tercera semana de gestación, lo que genera un defecto en la pared torácica conocido como síndrome de bandas amnióticas o teratogénesis causada por bandas amnióticas, el cual interfiere en el descenso normal del corazón debido a compresión mecánica.¹¹

De acuerdo con la literatura revisada, uno de los principales inconvenientes al momento de investigar este tipo de anomalías (incluidos los estudios genéticos sobre mutaciones de genes)

radica en la imposibilidad de realizar autopsias académicas a los neonatos, fundamentalmente al no obtener autorización por parte de las familias.^{10,21} No obstante, en algunos casos se han podido realizar matrices de análisis de hibridación genómica a partir de muestras de sangre sin encontrar ninguna alteración,¹¹ cariotipos sin anomalías evidentes³⁶ o compatibles con trisomía 21.²³ Pese a ello, la gran mayoría de las publicaciones revisadas orientaron sus discusiones sobre el compromiso toracoabdominal hacia la posibilidad de una herencia dominante ligada al cromosoma X, por lo tanto, mucho más común en mujeres.^{5,20}

Martin *et al* realizaron un análisis cromosómico a partir de sangre materna en tres momentos diferentes, encontrando un mosaicismo 45, X / 46, XX / 47, XXX. El primer cariotipo evidenció un 2% de células 45, X y un 4% de células 47, XXX. El segundo cariotipo evidenció un 4% de células 45, X y un 2% de células 47, XXX.²⁰ Madi *et al* localizaron, tras un mapeo genético en busca de la etiología genética de la pentalogía de Cantrell, una mutación en la región Xq25-q26.1, la cual no condujo a la evaluación del gen responsable.¹⁰ Restrepo *et al* reportaron que la pentalogía de Cantrell se puede relacionar con otros síndromes como el de Goltz-Gorlin, lo que sugiere un origen común de los dos síndromes a partir de la mutación del gen PORCN (homólogo humano de la porcupina), el cual codifica para proteínas del retículo endoplasmático unidas a la membrana, todas ellas requeridas para la producción de proteínas Wnt, indispensables para los procesos de señalización celular durante el desarrollo embrionario.¹⁷ Finalmente, Steiner *et al* presentaron un reporte de caso de un neonato masculino con pentalogía de Cantrell al que se le realizó un análisis a través de microarreglos cromosómicos, el cual demostró una nueva ganancia en el número de copias en la región 15q21.3. Entre los genes encontrados en el segmento duplicado se encuentra ALDH1A2, el cual codifica para la enzima retinaldehído deshidrogenasa tipo 2;¹² que tal como se mencionó realiza la conversión de vitamina A en ácido retinoico.

Cuando el gen ALDH1A2 del cromosoma 15 falla, la sobreexpresión o infraexpresión del ácido retinoico se ha encontrado asociada a la alteración temprana de la conformación del tubo cardíaco, en donde no se desarrollan el atrio primitivo y el seno venoso, y a la alteración tardía de la tabicación del tracto de salida cardíaco.¹⁵ Asimismo, se ha identificado una falla en los primordios mesodérmicos laterales durante el cierre de la pared torácica, lo que conlleva a que se altere el septo transversal del diafragma y la migración ventromedial de los pliegues mesodérmicos hacia la línea media. Tanto BMP2 como ALDH1A2 han sido asociados a esta alteración de fusión en la línea media, que trae como consecuencia la evisceración del corazón.¹⁶

El gradiente de concentración de ácido retinoico regula la conformación del patrón axial durante el desarrollo embrionario temprano, así como la organogénesis durante el desarrollo tardío.

De forma específica, el ácido transretinoico es requerido en la cardiogénesis durante los días 14 y 18;¹² de tal forma que, una alteración de este gen puede explicar los diversos defectos que definen la pentalogía de Cantrell, especialmente los del componente cardíaco,²³ incluyendo la ectopia cordis. Según lo anterior, se debe precisar que la cardiogénesis se encuentra regulada por la ruta de señalización del ácido retinoico junto con el citocromo CYP26A1. Una vez absorbido el retinol en el intestino, es transportado en la sangre por la proteína de unión al retinol (RBP), la cual interactúa con el receptor de membrana STRA-6 para que el retinol entre a las células y se oxide sucesivamente a retinaldehído, por la acción catalítica de las enzimas alcohol deshidrogenasa y reductasa de cadena corta, y luego se convierte en ácido retinoico, por la acción catalítica de la enzima retinaldehído deshidrogenasa (RALDH).

En cuanto a los receptores de mayor importancia en la especificación cardíaca, en los cuales cumple un rol esencial el ácido retinoico, se encuentra RXR α , localizado en el epicardio, foco central de estos procesos. Dentro de las principales actividades del ácido retinoico se encuentran el establecimiento del tamaño cardíaco, y su señalización, que al operar con normalidad, permite mantener la diferenciación cardíaca bajo control en el mesodermo lateral; por lo tanto, la inhibición o carencia de ácido retinoico disminuye la expresión de marcadores genéticos para el destino de las células en competencia. Se establecen dos vías, ambas dependientes de ALDH1A2 para el establecimiento de los destinos antero-posteriores cardíacos, así mismo para la determinación evolutiva de las cavidades cardíacas.³⁵ Considerando de esta forma la interrelación de la variante en número de copias del gen ALDH1A2 con sus repercusiones a nivel de la síntesis y señalización del ácido retinoico, y a raíz de éstas las posibles alteraciones en la cardiogénesis de los pacientes con pentalogía de Cantrell.

Hay estudios genéticos (que involucran secuenciación bidireccional) como el del grupo de Pavan *et al*, los cuales han corroborado el impacto que presentan las mutaciones no conservadoras en el gen ALDH1A2 en las cardiopatías congénitas, proponiendo que dichas variantes aumentan el riesgo de presentación de condiciones cardíacas, al afectar el desarrollo embrionario; destacando que a pesar de la baja frecuencia de esas variantes, sigue siendo posible comparar su efecto con el de factores de transcripción relacionados con el componente cardíaco como Nkx2-5 o GATA-4. Adicionalmente, se explica que modificaciones en los aminoácidos predicen severos cambios en la conformación espacial de ALDH1A2 abarcando influencias disruptivas en su dimerización y tetramerización.¹⁴

Respecto a la información epidemiológica, la frecuencia de la pentalogía de Cantrell y la ectopia cordis es bastante baja, sin embargo, siguen apareciendo reportes de caso que han ampliado la comprensión de ambas entidades. Se estima que la pentalogía de Cantrell tiene una incidencia que oscila entre 1/65.000 a 1/200.000

nacidos vivos, siendo más frecuente en hombres y asociando su origen a una herencia multifactorial en la gran mayoría de casos.⁵ En el caso de la ectopia cordis, se ha descrito una incidencia que oscila entre 5/100.000 a 8/100.000 nacidos vivos.¹¹

Se ha establecido que representa un mal pronóstico en la Pentalogía de Cantrell la presencia de ectopia cordis,^{4,10} siendo fatal, salvo en algunas excepciones y sólo algunos pacientes alcanzan a sobrevivir a las intervenciones cardíacas que ameritan.

A nivel regional, la mayor cantidad de casos de pentalogía de Cantrell se han presentado en Europa y en Estados Unidos (180 casos) seguidos de Japón (de 50 a 60 casos). En Latinoamérica apenas se han reportado cinco casos; en Arabia Saudita tan sólo se encontró una revisión de caso, que es la que constituye el artículo de Abubaker y Saeed.²⁴

De igual forma, en la literatura siempre se ha reportado una mayor incidencia en hombres, con una razón hombre-mujer de 2:1, y siendo la expresión en hombres mucho más severa.¹¹ El Baltimore-Washington Infant Study de los Estados Unidos reportó una razón hombre-mujer de 1,35:1, con lo que se asoció la pentalogía de Cantrell a un factor de herencia dominante ligada al cromosoma X.¹⁷

En la literatura se ha asociado la pentalogía de Cantrell a la herencia ligada al cromosoma X, lo cual puede relacionarse con el fenotipo de las anomalías, que es mucho más severo en hombres, lo que puede ocasionar la muerte fetal en estadios tempranos de desarrollo.

Respecto al pronóstico de los pacientes con pentalogía de Cantrell, en la literatura se pudo evidenciar una mortalidad quirúrgica del 52%, sin embargo, la tasa de supervivencia ha mejorado hasta un 61% asociado a los avances en las técnicas quirúrgicas pediátricas y al manejo en cuidados intensivos neonatales, en donde se ha hecho evidente que la intervención de los pacientes en una edad más avanzada mejora el pronóstico;¹⁸ resaltando la importancia del trabajo multidisciplinario al momento de abordar a los pacientes con defectos cardíacos asociados.

En el caso de la presencia simultánea de ambas entidades, es importante manifestar que de acuerdo a Chopra *et al* y Madi *et al*, existen fallas en el pronóstico debido a una baja supervivencia neonatal, salvo algunas excepciones de pacientes que han respondido favorablemente a las intervenciones quirúrgicas cardíacas.^{4,10}

Teniendo en cuenta la revisión de la literatura realizada, dentro de los 11 artículos seleccionados solamente dos relacionan variantes en el gen ALDH1A2 con la ectopia cordis presente en la pentalogía de Cantrell. A pesar de la poca información al respecto, existe una base etiopatogénica que podría explicar esta correlación. Se

necesitan más estudios que permitan establecer una relación causal entre alteraciones del gen ALDH1A2 y ectopia cordis.

CONCLUSIÓN

A lo largo de la revisión de la literatura se evidenció que tan solo tres publicaciones abordan la correlación de las variantes en el gen ALDH1A2 con las manifestaciones encontradas en la pentalogía de Cantrell, específicamente la ectopia cordis; considerando la codificación de este gen como insumo indispensable para la obtención del ácido retinoico, molécula con un papel crucial en la cardiogénesis. Sin embargo, no se presentó un consenso en este punto, lo cual resalta la importancia de seguir investigando frente a la etiopatogenia de estas entidades a partir de estudios funcionales para evaluar la genética involucrada con estas dos condiciones. Además, considerando la alta tasa de mortalidad de las malformaciones congénitas en Colombia, se hace fundamental implementar y establecer programas de vigilancia epidemiológica para estas entidades, que permitan identificar oportunamente neonatos que las presenten y así implementar un manejo adecuado y poder transformar la evolución clínica de estos individuos.

REFERENCIAS

1. Zarante AM, Gracia G, Zarante I. Evaluación de factores de riesgo asociados con malformaciones congénitas en el programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Bogotá entre 2001 y 2010. *Universitas Médica*. 2012; 53(1):11-25.
2. Díaz C, Copado Y, Muñoz G, Muñoz H. Malformaciones de la pared abdominal. *Rev Med Clin Condes*. 2016; 27(4):499-508.
3. 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(5):602-14.
4. Chopra S, Kalpdev A, Suri V, Aggarwal N, Rohilla M. Complete ectopia cordis with anencephaly: A case report. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2010; 38(4):212-4.
5. Kylat RI. Complete and Incomplete Pentalogy of Cantrell. *Children (Basel)*. 2019; 6(10):109. DOI:10.3390/children6100109
6. Sadler TW. *Embriología médica de Langman*. Décimasegunda edición. Lippincot Williams & Wilkins: Barcelona; 2012.
7. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica*. Décima edición. Elsevier: Barcelona; 2016.
8. Hernández-González M. *et al*. Pentalogía de Cantrell. A propósito de un caso. *Archivos de Cardiología de México*. Medigraphic artemisa. 2006; 76 (2):202-207
9. Greco J., Gómez C., Astigarraga N. Síndrome de Cantrell. A propósito de un caso. *Pentalogy of Cantrell. a Case Report. Pediatr*. 2012; 39(3):193-197
10. Madi JM, Festugatto JR, Rizzon M, Agostini AP, Araújo BF de, García RMR. Ectopia Cordis Associated with Pentalogy of Cantrell-A Case Report. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2019; 41(5):352-6.
11. Puvabanditsin S, di Stefano V, Garrow E, Wong R, Eng J, Balbin J. Ectopia cordis. *Hong Kong Medical Journal*. 2013; 19:447-50.
12. Steiner MB, Vengoechea J, Collins RT 2nd. Duplication of the ALDH1A2 gene in association with pentalogy of Cantrell: a case report. *J Med Case Rep*. 2013; 7:287. DOI:10.1186/1752-1947-7-287
13. Gavrillov S, Lacy E. Genetic dissection of ventral folding morphogenesis in mouse: embryonic visceral endoderm-supplied BMP2 positions head and heart. *Curr Opin Genet Dev*. 2013; 23(4):461-469. DOI: 10.1016/j.gde.2013.04.001
14. Pavan M, Ruíz VF, Silva FA, Sobreira TJ, Cravo RM, Vasconcelos M *et al*. ALDH1A2 (RALDH2) genetic variation in human congenital heart disease. *BMC Med Genet*. 2009; 10:113. DOI: 10.1186/1471-2350-10-113
15. Nakajima Y. Retinoic acid signaling in heart development. *Genesis*. 2019; 57(7-8):e23300. DOI: 10.1002/dvg.23300
16. Naren-Satya SM, Mayilvaganan KR, Prathyusha IS, Gautam MS, Raidu D. A Recurrent Case of Pentalogy of Cantrell: A Rare Case with Sonological Findings and Review of Literature. *Pol J Radiol*. 2017; 82:28-31. DOI: 10.12659/PJR.900086
17. Restrepo MS, Cerqua A, Turek JW. Pentalogy of Cantrell with Ectopia Cordis Totalis, Total Anomalous Pulmonary Venous Connection, and Tetralogy of Fallot: A Case Report and Review of the Literature. *Congenital Heart Disease*. 2014; 9(4):E129-E134.
18. Williams AP, Marayati R, Beierle EA. Pentalogy of Cantrell. *Semin Pediatr Surg*. 2019; 28(2):106-110. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2019.04.006
19. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(11):507-11.
20. 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(6):839-841. DOI:10.1002/ajmg.1320420619
21. van Hoorn JH, 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(1):29-35. DOI:10.1007/s00431-007-0578-9
22. Türkyilmaz G, Avcı S, Sivriköz T, *et al*. Prenatal Diagnosis and Management of Ectopia Cordis: Varied Presentation Spectrum. *Fetal Pediatr Pathol*. 2019; 38(2):127-137. DOI:10.1080/15513815.2018.1556367
23. Onderoğlu L, Baykal C, Tulunay G, Talim B, Kale G. Prenatal diagnosis of Cantrell's pentalogy: a case report. *Turk J Pediatr*. 2003; 45(4):357-358.
24. Bagabir HA, Azhar AS. Pentalogy of Cantrell: first case reported in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2014; 34(1):75-77. DOI:10.5144/0256-4947.2014.75
25. Mayer T, Black R, Matlak ME, Johnson DG. Gastroschisis and omphalocele. An eight-year review. *Ann Surg*. 1980;192(6):783-787. DOI:10.1097/00000658-198012000-00015
26. Reyes Bacardí K, Martínez Vidal I, García Guevara C, Martínez

- Nieves Y. Revista Cubana de Pediatría. 2014; 86(1):86-92
27. Mareco Martínez RG. Caso clínico. Pentalogía de Cantrell: un caso en embarazo gemelar. Cantrell's Pentalogy: A case in twin pregnancy. Rev Nac (Itauguá) 2015; 7(1): 53-55
 28. Bejarano Rodríguez E., Brenes Fallas G. Pentalogía de Cantrell incompleta. Reporte de caso. REVCOG. 2015; 20(4):103-105
 29. Ayala Zapata S, Perlaza NA, Noguera J, Calle A, Saldarriaga W. Síndrome tóraco-abdominal: Reporte de um caso em um museu de morfologia. Revista Ciencias de la Salud. 2017; 15(2):293-9
 30. Engum SA. Embryology, sternal clefts, ectopia cordis, and Cantrell's pentalogy. Semin Pediatr Surg. 2008; 17(3):154-160. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2008.03.004
 31. Gao Z, Duan QJ, Zhang ZW, Li JH, Ma LL, Ying LY. Prognosis of pentalogy of Cantrell depends mainly on the severity of the intracardiac anomalies and associated malformations. Eur J Pediatr. 2009;168(11):1413-1414. DOI10.1007/s00431-008-0905-9
 32. Jiménez D, Mainwaring RD. Pentalogy of Cantrell: A rare congenital abnormality. JAAPA. 2007; 20(11):26-7. DOI: 10.1097/01720610-200711000-00016.
 33. Wang S, Moise AR. Recent insights on the role and regulation of retinoic acid signaling during epicardial development. Genesis. 2019;57(7-8):e23303. DOI:10.1002/dvg.23303
 34. Ávila Mellizo GA, Rozo-Gutiérrez N, Forero-Motta DA. Análisis de los defectos congénitos en Colombia, 2015-2017. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud. 2019; 51(3):200-206
 35. Xavier-Neto J, Sousa Costa ÂM, Figueira AC, *et al.* Signaling through retinoic acid receptors in cardiac development: Doing the right things at the right times. Biochim Biophys Acta. 2015; 1849(2):94-111. DOI:10.1016/j.bbagr.2014.08.003
 36. Pachajoa H., Barragán A., Potes A., Torres J., Isaza C. Pentalogy of Cantrell: report of a case with consanguineous parents. Presentación de un caso. Biomédica. 2010; 30:473-7.