

Asociación entre el linfedema fetal y los defectos cardiovasculares congénitos en el síndrome de Turner

Lissa L. Loscalzo*, MD^a, Phillip L. Van*, MS^b, Vincent B. Ho, MD^c, Vladimir K. Bakalov, MD^b, Douglas R. Rosing, MD^d, P.A.C. Harry C. Dietz, MD^{a,e}, y Carolyn A. Bondy, MD^b

OBJETIVOS: Determinar la posible asociación específica entre los antecedentes de linfedema fetal y los defectos cardiovasculares congénitos (DCVC) en la monosomía X, o síndrome de Turner (ST), con independencia del cariotipo o de la gravedad general del fenotipo.

FUNDAMENTO: El ST se asocia con los DCVC, en particular con la válvula aórtica bicúspide (VAB) y la coartación de aorta, las anomalías renales congénitas y el linfedema fetal. Se ha postulado que, en realidad, los efectos compresivos u obstructivos del linfedema fetal podrían causar una dismorfogenésis cardiovascular y renal en el ST.

MÉTODOS: El presente estudio fue un ensayo prospectivo de 134 niñas y mujeres con ST (edad media, 30 años) que se evaluaron clínicamente en busca de pruebas de un linfedema fetal, clasificado como central (manifestado por la presencia de *Pterygium colli*) o periférico (actual o perinatal, o displasia de las uñas de las manos). La presencia de VAB o coartación se detectó mediante resonancia magnética combinada con ecocardiografía, y las anomalías renales se determinaron mediante ecografía.

RESULTADOS: Se puso de relieve una potente asociación entre el linfedema central del desarrollo, manifestado por *P. colli*, y la presencia de VAB ($\chi^2 = 10$; $p < 0,002$) y coartación ($\chi^2 = 8$; $p < 0,006$). La asociación entre *P. colli* y DCVC fue independiente del cariotipo. Por el contrario, no se identificó una asociación significativa entre las anomalías renales y el *P. colli*, o los DCVC.

*Estos dos autores contribuyeron por igual al artículo.

^aMcKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, MD. ^bDevelopmental Endocrinology Branch, National Institute of Child Health (NIH). Bethesda, MD. ^cDiagnostic Radiology Department, Warren G. Magnuson Clinical Center, NIH y Department of Radiology. Uniformed Services University of the Health Sciences. Bethesda, MD. ^dNational Heart, Lung, and Blood Institute, NIH. Bethesda, MD. ^eHoward Hughes Medical Institute, Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore.

CONCLUSIONES: En el ST la potente asociación estadísticamente significativa entre el *P. colli* y la presencia de VAB y coartación sugiere una conexión patogénica entre la obstrucción linfática fetal y el desarrollo aórtico defectivo. En el ST la presencia de *P. colli* debe poner sobre aviso al médico de la posibilidad de que la paciente sea portadora de defectos cardiovasculares congénitos.

Los defectos cardiovasculares congénitos (DCVC), que incluyen predominantemente la válvula aórtica bicúspide (VAB) y la coartación de la aorta, son características bien conocidas del síndrome de Turner¹⁻³. Se desconoce si estos defectos se deben a una haploinsuficiencia del gen/genes del cromosoma X implicado en el desarrollo cardiovascular o son secundarios a otras características del síndrome, como un linfedema fetal masivo que interfiere con la formación de los grandes vasos y el corazón. Esta última posibilidad la sugieren las observaciones de un aumento aparente de la prevalencia de DCVC en individuos con síndrome de Turner (ST) y *Pterygium colli*⁴, que corresponde a los residuos posnatales de los higromas quísticos nucales provocados por la obstrucción intrauterina de los linfáticos yugulares. Partiendo de esta observación, Clark⁴ propuso que la obstrucción linfática yugular daría lugar a la compresión de la aorta ascendente, lo que provocaría una disminución del flujo y unas anomalías del flujo de salida cardiovascular de las cavidades izquierdas. Esta opinión está respaldada por las observaciones epidemiológicas adicionales en un estudio de 120 lactantes con *P. colli* documentados en el registro de defectos congénitos de Iowa, entre los que en un 66% se identificaron defectos relacionados con el flujo⁵. Corroboraron adicionalmente esta hipótesis los estudios de embriones 45,X verificados debido a la presencia de higromas quísticos, donde se demostró en la mayor parte la presencia de defectos de las cavidades izquierdas, que fluctuaron desde una hipoplasia cardíaca izquierda hasta los defectos de la válvula aórtica, la hipoplasia aórtica o la coartación^{6,7}. Además, estos estudios documentaron la presencia de vasos linfáticos dilatados en la proximidad del corazón y los grandes vasos en desarrollo.

TABLA 1. Asociación entre el *Pterygium colli* y las anomalías cardíacas en el síndrome de Turner

<i>P. colli</i>	Válvula aórtica			Coartación			Válvula aórtica bicúspide o coartación		
	VAB	VAT	Total	Coartación +	Coartación-	Total	Cualquiera de ambas	Ninguna de ambas	Total
Sí	16	28	44	11	36	47	18	26	44
No	10	71	81	5	82	87	15	67	82
Total	26	99	125	16	118	134	33	93	126
χ^2		10,0			9,05				8,5
p		0,002			0,003				0,004
Odds ratio (IC del 95%)		4,1 (1,6-10,0)			5,0 (1,6-15,5)				3,3 (1,5-7,4)

IC: intervalo de confianza.

TABLA 2. Genotipo y defectos cardiovasculares congénitos (válvula aórtica bicúspide o coartación)

	45X	45X/46XX*	45X/46X Xp _{del}	46X, Xp _{del}	45X/46XY	46X,Xq _{del}	45X/46X Xq _{del}	Total
N	83	21	14	8	5	2	2	134
Número con defectos cardíacos	27	0	2	1	3	0	1	34
Incidencia de defectos cardíacos (%)	33	0	14	13	60	0	50	25

*X normal, X en anillo o X con delecciones q o p parciales.

Xp_{del} sólo incluye las delecciones más proximales del brazo corto (< 11,3) e iXq.

Las observaciones originales que asocian el *P. colli* con DCVC proceden de una revisión retrospectiva publicada de casos clínicos cardiológicos⁴, que sugiere un probable sesgo a favor de los individuos con una afección más grave. Igualmente, sin duda, los estudios patológicos prestaron atención a los fetos con una afección más grave, lo que suscita la posibilidad de que la asociación entre DCVC y *P. colli* refleje simplemente el fenotipo más grave en individuos 45,X, más que una relación específica entre estas 2 características fenotípicas de la delección del cromosoma X. En el presente estudio, revisitamos el problema de la asociación entre los signos de linfedema fetal y la presencia de DCVC en un estudio prospectivo de 134 voluntarias con ST, no seleccionadas para enfermedades cardiovasculares, a las que se realizó una exploración física y una valoración cardiovascular mediante resonancia magnética (RM) y ecocardiografía en un centro de investigación clínica terciario.

MÉTODOS

Para el presente estudio clínico se seleccionaron individuos con ST, principalmente a través de anuncios colgados en páginas web en Internet (p. ej., <http://turners.nichd.nih.gov/>). Las participantes en el estudio firmaron su asentimiento/consentimiento informado aprobados por el comité de revisión institucional del National Institute of Child Health and Human Development. Para todos los individuos del estudio se llevó a cabo un análisis del cariotipo de los cromosomas mediante una técnica de bandeo G en 50 linfocitos. El diagnóstico de ST se basó en una monosomía X o en una delección/reordenamiento X o Y que afectaba a ≥ 70% de las células. Se excluyó del estudio a individuos con un 30% o más de células normales. Se estudió un total de 134 niñas y mujeres con ST (edad media, 30 años; rango, 7-60). A los individuos adultos se les realizó una RM, que incluyó una angiografía con RM tridimensional con realce del contraste*, en niñas menores de 18 años de edad se llevó a cabo una RM sin contraste. Asimismo, todos los individuos se sometieron a una ecocardiografía bidimensional con Doppler y examen ecográfico renal. Un radiólogo cardiovascular (V.B.H.) evaluó todas las imágenes RM y un cardiólogo (D.R.R.) evaluó todos los ecocardiogramas. Para el diagnóstico de VAB se iden-

tificó una concordancia completa de ambos métodos de diagnóstico por imagen, pero la ecografía no pudo definir la válvula aórtica en 34 casos. Sin embargo, la RM pudo definir la válvula en estas 34 pacientes excepto en 9, de modo que el total para la evaluación de VAB fue de 125. El diagnóstico de coartación se estableció mediante RM o los antecedentes de su reparación quirúrgica.

A cada individuo del estudio se le realizó una exploración física completa y una valoración cardíaca clínica. La presencia de un *P. colli* se distinguió de un cuello simplemente corto por el hallazgo de pliegues cutáneos que se ensanchaban desde la base lateral del cráneo hasta el tercio medio o lateral del hombro. Los hallazgos documentados en la exploración física se confirmaron con una revisión de las fotografías del cuello en una visión anterior, lateral y posterior. Unos pocos individuos tenían antecedentes de corrección quirúrgica del *P. colli*, verificada por los pliegues residuales y las cicatrices quirúrgicas.

Las asociaciones entre las características fenotípicas se evaluaron mediante un análisis de la χ^2 con una corrección de Yates, y una regresión gradual hacia delante en un modelo lineal (SigmaStat, versión 2.0, SPSS, Inc, Chicago, Ill).

RESULTADOS

Pusimos de relieve que 26 de 125 individuos (21%) del presente estudio eran portadores de una VAB, y 16 de 134 (12%) de una coartación, y 9 individuos presentaban ambas. En 47 (35%) de 134 se identificó un *P. colli*. La asociación de *P. colli* y estos DCVC se evaluó mediante análisis de la χ^2 (tabla 1). La VAB se asoció significativamente con *P. colli* ($p < 0,002$). La coartación también se asoció significativamente con *P. colli*, al igual que la presencia de coartación o VAB (tabla 1). Es preciso destacar que la presencia de coartación se asoció potenteramente con VAB ($\chi^2 = 15,8$; $p = 0,0001$). En 9 individuos se identificó tanto la coartación como la VAB, y en 5 una coartación con una válvula tricúspide normal (en 1 la RM o la ecocardiografía no definió la válvula aórtica).

Con frecuencia, se supone que las características fenotípicas más graves del ST pueden asociarse simplemente porque se detectan con más frecuencia en indivi-

duos con un cariotipo 45,X. Pusimos de relieve una potente asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *P. colli* y el cariotipo 45,X ($p < 0,001$) y una asociación más débil pero significativa entre la VAB y el cariotipo 45,X ($p = 0,014$). No obstante, en una regresión gradual hacia delante en un modelo lineal con el cariotipo y el *P. colli* como variables independientes, sólo el *P. colli* fue un predictor significativo de VAB ($p < 0,0001$). Igualmente, en el mismo tipo de análisis de regresión, el *P. colli* pero no el cariotipo se asoció significativamente con la coartación ($p < 0,002$). También investigamos la relación entre los DCVC y el linfedema periférico, que se identificó de 2 formas: por los antecedentes de linfedema periférico perinatal o un linfedema periférico actual, y por la presencia de displasia de las uñas de las manos. Estos diagnósticos, que incluían cada uno un 30-35% de individuos del estudio, no se asociaron a VAB, coartación o *P. colli*.

Para clarificar la especificidad de la asociación entre el *P. colli* y las anomalías cardiovasculares, investigamos la asociación entre dicha característica y las anomalías renales. Incluidos el riñón en hendidura, el riñón único y los sistemas colectores duplicados, las anomalías renales se identificaron en 28 de 134 pacientes (21%); 11 de estos individuos eran portadores de un *P. colli* y 17 no presentaban el proceso ($\chi^2 = 0,385$; $p = 0,65$). No se identificó una asociación entre la presencia de VAB o la coartación y las anomalías renales (VAB: $\chi^2 = 0,24$; $p = 0,99$; coartación: $\chi^2 = 1,8$; $p = 0,2$). Sin embargo, la presencia de anomalías renales se asoció significativamente con el cariotipo 45,X ($p < 0,02$).

En la tabla 2 se muestra la prevalencia de VAB o coartación congénita según el cariotipo del ST. Esta tabla se proporciona principalmente como referencia de los metaanálisis para acumular datos sobre las correlaciones genotípico-fenotípico en un elevado número de individuos, puesto que en los grupos genotípicos diferentes de 45,X el número de individuos es demasiado reducido para efectuar inferencias estadísticamente significativas a partir del presente estudio exclusivo. No obstante, merece la pena mencionar que en un porcentaje relativamente amplio de individuos 45,X/46,XY se identificaron DCVC. Añadiendo los datos del presente estudio a los documentados previamente, y resumidos en Sybert³, en 45,X/46,XY la prevalencia de DCVC es de 14/28 (50%), sustancialmente mayor que el 30-40% descrito normalmente en 45,X. Para facilitar la localización del locus DCVC en el cromosoma X, enumeramos por separado a los individuos con delecciones prácticamente completas de Xp o Xq. Identificamos VAB en 1 de 7 individuos con 46,XiXq que, combinado con 3 de 27 documentados en Sybert para una prevalencia del 12%, es significativamente superior a la de la población sana, mientras que, según los datos de que disponemos, en los individuos con 46,XXq- no se han documentado defectos cardíacos congénitos.

DISCUSIÓN

Las observaciones del presente estudio en un amplio grupo de individuos con ST no seleccionados para enfermedad cardiovascular confirman la presencia de una asociación significativa entre el linfedema fetal central, manifestado por *P. colli*, y VAB y coartación. También

hemos puesto de manifiesto que la asociación entre *P. colli* y DCVC no refleja simplemente un fenotipo más grave en individuos 45,X, sino que es una conexión estadísticamente significativa independiente del cariotipo y de las huellas dactilares parentales y específica de las anomalías cardiovasculares pero no las renales. El presente estudio confirma la reciente observación de Mazzanti et al de que la coartación se asocia significativamente con *P. colli*² y, asimismo, amplía el hallazgo a la VAB. Esta asociación significativa entre el linfedema central durante el desarrollo fetal y los DCVC podría reflejar una relación de causa-efecto entre estas 2 características.

Un estudio ha sugerido que en el ST el desarrollo cardiovascular defectivo podría ser una característica primaria, cuyas consecuencias serían el deterioro del desarrollo linfático y una hidropesía generalizada⁹. Esta propuesta parece improbable por diversas razones. En el ST los defectos anatómicos asociados con el linfedema fetal son una disminución del número de vasos linfáticos y la presencia de conductos linfáticos dilatados que terminan en sacos distendidos que carecen de conexiones con el sistema venoso^{4,6,10,11}. El retraso del desarrollo es particularmente pronunciado en los vasos linfáticos axiloyugulares¹⁰, que drenan la mitad superior del cuerpo. Los higromas quísticos nucales son colecciones loculadas de linfa asociadas con los vasos linfáticos yugulares de extremos ciegos. La obstrucción linfática central es evidente en fetos con ST a las 10-12 semanas, pero se resuelve durante la segunda mitad del embarazo y sólo se detecta al nacer por los pliegues cutáneos redundantes en el cuello. Es difícil imaginar cómo la insuficiencia cardíaca podría causar un retraso o defectos del desarrollo de los vasos linfáticos, tal como se muestra en el estudio de Barr y Omaan-Ganes⁹. También es difícil relacionar este concepto con la observación de muchos individuos con ST que presentan *P. colli*, con o sin DCVC, pero sin signos de insuficiencia cardíaca. Parece más probable que la obstrucción linfática grave que se produce precozmente en el desarrollo fetal pueda provocar una insuficiencia cardíaca a partir de la compresión o el deterioro del llenado de las estructuras cardiovasculares en desarrollo, lo que da lugar a hidropesía y muerte fetal, como se describió para la mayor parte de casos examinados en el estudio de Barr y Omaan-Ganes⁹. Por consiguiente, si en el ST está presente una relación de causa-efecto entre el linfedema fetal y los DCVC, parece más probable que el linfedema sea primario.

Clarke sugirió que los vasos linfáticos distendidos localizados centralmente comprimen la raíz aórtica en desarrollo, lo que provoca defectos cardíacos específicos de las cavidades izquierdas, incluido el corazón izquierdo hipoplásico, la VAB y la coartación debido al bajo flujo, y los defectos cardíacos derechos específicos, como en el caso de la persistencia de la vena cava superior izquierda, las anomalías del retorno venoso pulmonar y la aurícula derecha dilatada, debido a la presión retrógrada de la obstrucción del flujo anterogrado⁴. La hipótesis de Clarke parece verosímil e incluye la serie de DCVC observados en general en el ST, pero después de 20 años sigue siendo hipotética, y no se dispone de pruebas directas. A pesar de que las pruebas anatómicas revelan que se observan vasos linfáticos dilatados en la proximidad de la aorta en desarrollo, no se ha observado

una correlación entre la presencia de vasos linfáticos dilatados y los defectos aórticos^{4,6,7}. El presente estudio proporciona una correlación significativa entre la presencia de DCVC y el linfedema fetal centralizado, pero obviamente no puede establecer una relación de causalidad.

En el ST una explicación alternativa de la asociación entre *P. colli* y DCVC es que la haploinsuficiencia para un gen del cromosoma X provoca independientemente linfedema fetal (*P. colli*) y defectos cardíacos congénitos. La haploinsuficiencia para un gen autosómico (*SOXC2*; 16q) provoca un linfedema extenso y ocasionalmente defectos cardíacos en el síndrome del linfedema-distiquiasis¹², pero en ratones la delección dirigida de este gen da lugar a anomalías del desarrollo del arco aórtico en ausencia de linfedema obvio¹³. Estas observaciones sugieren que los defectos cardíacos y el linfedema identificados en la enfermedad humana podrían ser efectos independientes del mismo gen. El síndrome de Noonan podría ser otro ejemplo en el que el linfedema y los defectos cardíacos aparecen como efectos independientes de la mutación/delección del mismo gen. Los defectos cardíacos son más frecuentes e incluyen lesiones predominantemente de las cavidades cardíacas derechas en el síndrome de Noonan comparado con el ST¹⁴. Asimismo, al contrario que en el ST, el síndrome de Noonan manifiesta pocas características anómalias durante el desarrollo fetal precoz, donde el higroma quístico es un hallazgo excepcional y los estigmas residuales del linfedema fetal son menos habituales¹⁵⁻¹⁷. En este síndrome las tentativas para correlacionar el *P. colli* y las lesiones cardiovasculares han sido controvertidas^{5,18}. Sólo recientemente se ha identificado una mutación genética específica responsable de aproximadamente un 50% de casos de síndrome de Noonan¹⁹, por lo que los estudios iniciales que trataban de asociar los DCVC y el linfedema habrían incluido poblaciones genéticamente heterogéneas.

En el ST el papel del linfedema fetal en la patogenia de los DCVC podría resolverse cuando se identifiquen los genes responsables del proceso, lo que permitiría que en los estudios experimentales se dilucidara su función en el desarrollo de los sistemas linfático y cardiovascular. Con este objetivo, un estudio reciente ha sugerido que la "región crítica" del gen del linfedema del ST se localiza en Xp11.4²⁰. La caracterización fenotípica cuidadosa de los pacientes adicionales con ST y las delecciones informativas del cromosoma X promoverán todavía más este esfuerzo, al que contribuirá la información sobre la secuencia del cromosoma X, disponible recientemente.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Eileen Lange, RN, y a las enfermeras del NIH Clinical Center por su excelente asistencia a las pacientes del presente estudio. También agradecemos el importante papel desempeñado por la Turner Syndrome Society (Estados Unidos) en la divulgación del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child*. 1994;71:433-6.
- Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr*. 1998;133:688-92.
- Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;10(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/1/e11
- Clark EB. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-O Turner syndrome. *Teratology*. 1984;29:355-61.
- Berdahl LD, Wenstrom KD, Hanson JW. Web neck anomaly and its association with congenital heart disease. *Am J Med Genet*. 1985;56:304-7.
- Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. Coarctation of the aorta in Turner syndrome: a pathologic study of fetuses with nuchal cystic hygromas, hydronephrosis, and female genitalia. *Pediatrics*. 1988;81:445-51.
- Miyabara S, Nakayama M, Suzumori K, Yonemitsu N, Sugihara H. Development analysis of cardiovascular system of 45,X fetuses with cystic hygroma. *Am J Med Genet*. 1997;68:135-41.
- Ho V, Prince M. Thoracic MR aortopgraphy: imaging techniques and strategies. *Radiographics*. 1998;18:287-309.
- Barr M Jr, Oman-Ganes L. Turner syndrome morphology and morphometrics: cardiac hypoplasia as a cause of mid-gestation death. *Teratology*. 2002;66:65-72.
- VAn der Putte SC. Lymphatic malformation in human fetuses. A study of fetuses with Turner's syndrome or status Bonnevie-Ullrich. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1977;376:233-46.
- Miyabara S, Sugihara H, Maehara N, et al. Significance of cardiovascular malformations in cystic hygroma: a new interpretation of the pathogenesis. *Am J Med Genet*. 1989;34: 489-501.
- Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, et al. Mutations in *FOXC2* (MFH-1) a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;67:1382-8.
- Iida K, Koseki H, Kakinuma H, et al. Essential roles of the winged helix transcription factor MFH-1 in aortic arch patterning and skeletogenesis. *Development*. 1997;124:4627-38.
- Sarkozy A, Conti E, Seripa D, et al. Correlation between *PTPN11* gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2003;40: 704-8.
- Nisbet D, Griffin D, Chitty L. Prenatal features of Noonan syndrome. *Prenat Diagn*. 1999;19:642-7.
- Achiron R, Heggedesh J, Grisaru D, et al. Noonan syndrome: a cryptic condition in early gestation. *Am J Med Genet*. 2000;92:159-65.
- Menashe M, Arbel R, Raveh D, Achiron R, Yagel S. Poor prenatal detection rate of cardiac anomalies in Noonan syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19:51-5.
- Brady A, Patton M. Web-neck anomaly and its association with congenital heart disease. *Am J Med Genet*. 1996;64:605.
- Tartaglia M, Mehler E, Goldberg R, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:465-8.
- Boucher CA, Sargent CA, Ogata T, Affara NA. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *J Med Genet*. 2001;38:591-8.