Hernia diafragmática congénita y malformaciones asociadas

Enrique Daniel Austin-Ward¹; Julio Nazer H.²; Silvia Castillo T.¹

Resumen

La hernia diafragmática congénita (HDC) continúa siendo una patología que pone en peligro la vida a pesar de los adelantos en su manejo. Las malformaciones congénitas asociadas resultan ser uno de los factores más importantes que contribuyen a elevar las tasas de mortalidad en estos pacientes. En este trabajo presentamos nuestra experiencia con relación a esta anomalía, la cual forma parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), enfocado principalmente en la asociación de la HDC con otras malformaciones congénitas, y revisamos los aspectos relacionados con el patrón de herencia involucrado en los casos familiares de HDC. En este estudio encontramos que las malformaciones mayores, especialmente las cardíacas, y un bajo peso al nacer confieren un mal pronóstico a los recién nacidos con HDC.

(Palabras clave: hernia diafragmática congénita, malformaciones congénitas.)

Congenital diaphragmatic hernia and associated malformations

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) continues to be a life-threatening condition despite the improvements in the management. Associated congenital malformations seem to be one of the most important factors that leads to an increase in mortality rates in these patients. We present here our experience with this condition as part of the Latinoamerican Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) focused on the CDH association with other congenital malformations and a review of the issues related to the pattern of inheritance involved in the familiar cases of CDH. We found that major malformations, specially cardiac and a low birth weight confer poor prognosis to the newborns with CDH.

(Key words: congenital diaphragmatic hernia, major malformations.)

La hernia diafragmática congénita (HDC) consiste en un defecto anatómico que resulta en una ausencia completa o parcial del diafragma¹, que permite una comunicación entre las cavidades pleural y peritoneal facilitando el paso de contenido abdominal al tórax. Esto resulta en una compresión de las estructuras torácicas, lo que lleva a un desarrollo pulmonar anormal y a un funcionamiento inadecuado del sistema cardiopulmonar desde los primeros minutos de

vida extrauterina. El contenido abdominal puede herniarse a través de dos tipos de defectos diafragmáticos, de distinto origen, los cuales pueden presentarse de manera individual (lo que se conoce como agenesia parcial del diafragma) o conjunta (agenesia diafragmática bilateral o total).

La hernia a través del foramen de Bochdalek se refiere al defecto de la región posterolateral izquierda del diafragma, y es causada por una falla en la formación o en la fusión de las membranas pleuroperitoneales². La herniación a través del foramen de Morgagni se refiere al defecto en las regiones central y lateral derechas y es causada por una falla en el desarrollo del segmento retroesternal del septum transversum.

1. Servicio de Genética, Departamento de Medicina. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

2. Unidad de Neonatología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

La HDC es una condición que pone en peligro la vida *per se*, pero existen varios factores que afectan la morbilidad y mortalidad de la misma, siendo uno de ellos la presencia de malformaciones congénitas asociadas. En este estudio presentamos un reporte de los casos de HDC atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, el cual participa en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), entre el 1 de enero de 1983 y el 31 de diciembre de 1997, así como una breve revisión de los árboles genealógicos de casos familiares de HDC.

Pacientes y método

Se revisaron las fichas clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de hernia diafrágica congénita tanto aislada como asociada con otras malformaciones congénitas. Se registraron los siguientes datos de cada paciente: sexo, peso al nacimiento, edad gestacional del recién nacido, tipo de hernia diafrágica Bochdalek, posterolateral izquierda o Morgagni, centro lateral derecha, tipo de parto, edad paterna y materna, exposición a medicamentos, historia de enfermedad aguda o crónica en la madre, tipo de malformaciones asociadas, clasificación de las mismas según fueran mayores o menores, evolución e historia relevante de otras anomalías congénitas en otros miembros de la familia. Definimos malformación mayor como aquella que es significativa desde el punto de vista médico, quirúrgico o cosmético, mientras que las malformaciones menores son aquellas cuya corrección tiene un interés puramente cosmético¹.

Resultados

En el período de 15 años antes mencionado, hubo un total de 49 566 nacimientos, 3 257 con malformaciones congénitas (6,6%) mayores y menores. De estas, 32 fueron casos de HDC (0,98%), con una prevalencia de 6,45 por 10 000 nacimientos. Un caso con relajación diafrágica diagnosticada durante el procedimiento quirúrgico no fue incluido.

La relación de sexos fue de 1: 1,4 correspondiendo a 13 pacientes del sexo masculino (40,6%) y 18 del sexo femenino (56,3%). Un caso con síndrome de regresión caudal tenía genitales ambiguos (3,1%). Hubo un caso de siameses toracópagos femeninos, los cuales fueron considerados como dos casos de HDC, ya que el defecto estaba presente en ambas.

Veinticinco de los casos fueron hernias de Bochdalek (78,1%), 6 fueron hernias de Morgagni (18,8%) y en un caso la información sobre el lado de la hernia no fue registrada (3,1%).

Dieciséis casos fueron partos por cesárea y 15 fueron partos vaginales. El peso promedio al nacimiento fue de 2 675 g y la edad gestacional promedio fue de 37 semanas; 20 de los RN eran adecuados para la edad gestacional (AEG) (62,5%); de ellos 11 murieron (55%). Dos eran grandes para la edad gestacional (GEG) (6,2%); ninguno de ellos murió. Además, 10 eran pequeños para la edad gestacional (PEG) (31,3%). De estos últimos, siete murieron y seis tenían otras anomalías congénitas.

Dieciséis de los 32 casos de HDC (50%) estaban asociados con otras malformaciones (tabla I). De estos, 11 murieron (68,8%); cinco de los fallecidos tenían sólo malformaciones cardíacas, uno solamente malformaciones del SNC y tres tenían malformaciones de ambos sistemas. De los cinco que sobrevivieron, dos tenían malformaciones menores (40%), uno tenía una sola malformación mayor y los otros dos tenían dos o más malformaciones mayores. Las anomalías cardiovasculares fueron las más frecuentes con 10 casos (62,5%), seguidas por las del SNC con 5 (31,3%). Se diagnosticaron síndromes genéticos tales como el síndrome de Frys, síndrome de regresión caudal, síndrome de

Tabla I

Anomalías congénitas asociadas
a los casos de HDC reportados en la
Unidad de Neonatología del Hospital
Clínico de la Universidad de Chile

Anomalías	n pacientes
Cardiovasculares	9
SNC	5
Defectos de extremidades	5
Aparato genitourinario	5
Divertículo de Meckel	1
Malrotación intestinal	1
Ano imperforado	1
Glándulas suprarrenales	2
Defectos vertebrales	1
Piel	1
Bazo	2
Tracto reproductivo	1

Roberts, pentalogía de Cantrell y síndrome de Down (tabla 2).

De los 32 casos, 18 fueron dados de alta vivos (56,2%), tres fueron mortinatos (9,4%) y 11 fueron mortineonatos (34,4%). Esto representa una mortalidad de 44%. De estas muertes, nueve fueron del sexo femenino (64,3%) y cinco del sexo masculino (35,7%).

La edad materna promedio fue de 29,4 años y la edad paterna promedio fue de 31,4 años. Las madres estuvieron expuestas a distintos medicamentos, todos ellos prescritos por sus médicos y sin efectos teratogénicos demostrados. Había historia de enfermedades crónicas en algunas madres, tales como epilepsia, artritis reumatoide, enfermedad cardíaca reumática, bocio, hipertensión e insuficiencia renal crónica, cada una de ellas en un caso; y enfermedades agudas tales como diabetes gestacional en 2 casos y toxoplasmosis, fiebre tifoidea, infecciones del tracto urinario, choque anafiláctico, úlcera gástrica e hiperemesis gravídica, cada una de las cuales en uno de los casos.

Un paciente con hernia de Bochdalek tenía un hermano, el cual tuvo el mismo defecto.

Comentario

La HDC puede estar asociada con una o más anomalías congénitas, ya sea que éstas aparezcan como parte de un patrón desconocido, o bien como parte de síndromes bien identificados, algunos de ellos involucrando anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas y síndromes malformativos⁴. Nosotros encontramos una asociación con uno de estos síndromes en 18,75% de los casos (tabla 2).

Se observó la clásica predominancia de las hernias de Bochdalek^{1, 2}, ya que esta se presentó en 78% de los casos. La mortalidad del 44% registrada es algo menor que las reportadas por otros autores^{5, 6}.

Se encontraron malformaciones mayores en 34% de los pacientes. Once de ellos murieron (79%), evidenciando que la presencia de anomalías mayores adicionales es un indicador de pobre pronóstico para los pacientes con HDC. Más detalles de la forma de presentación de las HDC se muestran en la tabla 2.

En este estudio se encontró la misma predominancia de anomalías cardiovasculares y del

sistema nervioso que la que ha sido reportada por otros autores⁷⁻¹⁰. Se encontró que la presencia de malformaciones cardíacas estuvo relacionada con un peor pronóstico, tal como fue reportado por Cuniff y cols¹¹. Encontramos esta asociación en 80% de los pacientes con malformaciones mayores que murieron.

El bajo peso al nacimiento, que de por sí puede afectar la supervivencia de los RN, en pacientes con HDC confiere un peor pronóstico aún, ya que encontramos 70% de mortalidad en este grupo de pacientes, en comparación con el 55% y el 0% de mortalidad registrados en los grupos de pacientes AEG y GEG respectivamente.

No se confirmó que la incidencia de HDC estuviera influida claramente por factores como la edad materna o paterna, medicamentos y enfermedades agudas o crónicas en la madre, ni se encontraron alusiones a este respecto en reportes de otros autores.

Se ha reportado la predominancia de pacientes afectados del sexo masculino sobre el femenino en algunas series^{7, 12-14}, aunque tanto nosotros como otros autores hemos encontrado lo contrario¹⁵.

Tabla 2

Formas de presentación de la HDC

	n	pacientes %	% sobrevivencia
Formas aisladas	16	50	75
Bochdalek	14		85,7
Morgagni	2		0
Asociación con síndromes bien identificados	6	18,75	33
Trisomía 21	1		0
Síndrome de Fryns	2		50
Pentalogía de Cantrell	1		0
Síndrome de regresión caudal	1		100
Síndrome de Roberts*	1		0
Asociación con patrones malformativos desconocidos	10	31,25	40
Con anomalías menores	2		100
Con una anomalía mayor	4		50
Con dos o más anomalías mayores	4		0

* El diagnóstico definitivo de Síndrome de Roberts no fue confirmado con análisis cromosómico.

En nuestro grupo de pacientes encontramos un caso en el cual un hermano había tenido el mismo defecto. Esto ha sido reportado también por otros autores¹⁶⁻¹⁹ y es un hecho conocido que la HDC puede presentarse de manera esporádica como en casos familiares. Es importante determinar el tipo de herencia asociada a estos últimos por las implicaciones que tiene para el consejo genético, pero existe un gran debate con respecto al tipo de herencia de la HDC. Así, ha habido reportes de autores en los cuales se postula una forma de herencia mendeliana, en tanto que otros como Wolf²⁰ y Norio y cols¹² postulan un patrón de herencia multifactorial, mientras que un patrón de herencia recesivo es sugerido por estudios clínicos de otros autores^{19, 21-23} y en animales^{24, 25}. Crane²⁶, Lilly y cols²⁷ y Lipson y Williams²⁸ han reportado pedigrís que sugieren un tipo de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Probablemente la respuesta a este dilema provendrá en el futuro de la conjunción de hallazgos citogenéticos, estudios segregacionales en familias y estudios moleculares.

Referencias

1. Shandling B: The digestive system: Peritoneum and allied structures. Diaphragmatic hernia. In: Bralow L, ed: Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company eds 1992; 1032-1033.
2. Gregory G, Kitterman J: Lesions of the diaphragm. Congenital diaphragmatic hernia. In: Rudolph A, eds.: Rudolph's Pediatrics. Londres: Prentice Hall Internacional eds 1996; 1588-1591.
3. Robinson A, Linden MG: Other isolated birth defects. In: Blackwell Scientific Publications Inc, eds. Clinical Genetics Handbook. Boston: BSP eds. 1993; 522.
4. Martínez-Frías ML, Frías JL, Salvador J: Clinical epidemiological analysis of malformations. Am J Med Genet 1990 35: 121-125.
5. Sharland GK, Lockhart SM, Heward AJ, Allan LD: Prognosis in fetal diaphragmatic hernia. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 9-13.
6. Alfonso Sánchez LF, Centeno Monterrubio C, Alvarez Díaz FJ, Ferré Guri M, Cordero Lavín A: Severe malformations associated with congenital diaphragmatic hernia: conditioning factors for mortality. An Esp Pediatr 1993; 39: 22-24.
7. Bajaj P, Tayal A, Logani KB, Bhan S: Congenital diaphragmatic hernia: a retrospective autopsy study. Indian Pediatr 1991; 28: 495-500.
8. Sweed Y, Puri P: Congenital diaphragmatic hernia: influence of associated malformations on survival. Arch Dis Child 1993; 69: 68-70.
9. Martínez-Frías ML, Priet L, Urioste M, Bermejo E: Clinical/epidemiological analysis of congenital anomalies associated with diaphragmatic hernia. Am J Med Genet 1996; 62: 101-104.
10. Russeva R, Koleva V: Fetal diaphragmatic hernia. Concomitant anomalies. Akush Ginekol (Sofia) 1997; 36: 7-9.
11. Cunniff C, Jones KL, Jones MC: Patterns of malformation in children with congenital diaphragmatic defects. J Pediatr 1990; 116: 258-261.
12. Norio R, Kauriainen H, Rapola J, Herva R, Kekomaki M: Familial congenital diaphragmatic defects: aspects of etiology, prenatal diagnosis, and treatment. Am J Med Genet 1984; 17: 471-483.
13. Torf CP, Curry CJ, Bateson TF, Honore LH: A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. Teratology 1992; 46: 555-565.
14. Robert E, Kallen B, Harris J: The epidemiology of diaphragmatic hernia. Eur J Epidemiol 1997; 13: 665-673.
15. David TJ, Illingworth CA: Diaphragmatic hernia in the south-west of England. J Med Genet 1976; 13: 253-262.
16. Passarge E, Halsey H, German J: Unilateral agenesis of the diaphragm. Human Genet 1968; 5: 226-230.
17. Ten Kate LP, Anders GJ: Unilateral agenesis of the diaphragm. Humangenetik 1970; 8: 366-367.
18. Duental D, Passarge E: Familial agenesis of the diaphragm. Birth Defects Orig Art Ser VIII 1972; 2: 24-26.
19. Hitch DC, Carson JA, Smith EI, Sarale DC, Rennert OM: Familial congenital diaphragmatic hernia is an autosomal recessive variant. J Pediatr Surg 1989; 24: 860-864.
20. Wolf G: Familial congenital diaphragmatic defect: review and conclusions. Hum Genet 1980; 54: 1-5.
21. Farag TI, Batistaki L, Maratie M, Al-Awadi SA, Krsz J: Autosomal recessive congenital diaphragmatic defects in the Arabs. Am J Med Genet 1994; 50: 300-301.
22. Mitchell SJ, Cole T, Redford DHA: Congenital diaphragmatic hernia with probable autosomal recessive inheritance in an extended consanguineous Pakistani pedigree. J Med Genet 1997; 34: 601-603.
23. Gibbs DL, Rice HE, Farrell JA, Adzick NS, Harrison MR: Familial diaphragmatic agenesis: an autosomal-recessive syndrome with a poor prognosis. J Pediatr Surg 1997; 32: 366-368.
24. Valentine BA, Cooper BJ, Dietze AE, Noden DM: Canine congenital diaphragmatic hernia. J Vet Intern Med 1988; 2: 109-112.
25. Ohkawa H, Matsumoto M, Hori T, Kushiwa H: Familial congenital diaphragmatic hernia in the pig: studies on pathology and heredity. Eur J Pediatr Surg 1993; 3: 67-71.
26. Crane J: Familial congenital diaphragmatic hernia: Prenatal diagnostic approach and analysis of twelve families. Clin Genet 1979; 16: 244-252.
27. Lilly J, Malcom P, Rosser S: Anterior diaphragmatic hernia: familial presentation. Birth Defects Orig Art Ser X 1974; 4: 257-258.
28. Lipson AH, Williams G: Congenital diaphragmatic hernia in half sibs. J Med Genet 1985; 22: 145-147.