

## Asociación LACHT con hipoplasia de la vía aérea superior. Caso clínico

### LACHT association with hypoplasia of the upper airway. Clinical case

Iván José Ardila Gómez<sup>a</sup>, Diana Alejandra Ruiz Rodríguez<sup>b</sup>, María Rosalba Pardo Carrero<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Médico y cirujano. Universidad Surcolombiana. Neiva, Huila, Colombia. Especialista en Pediatría. Universidad Militar Nueva granada. Residente de segunda especialidad. Cuidado Intensivo Pediátrico. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>Médico y cirujano. Universidad Militar Nueva granada. Especialista en Pediatría. Universidad Militar Nueva granada. Bogotá, Colombia. Especialista en Cuidado intensivo pediátrico. Universidad CES. Medellín, Colombia

<sup>c</sup>Medico y cirujano. Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en Pediatría. Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en cuidado intensivo pediátrico. Universidad del Rosario. Jefe de la unidad de cuidado intensivo de la clínica infantil Colsubsidio. Bogotá, Colombia

Recibido el 15 de febrero de 2017; aceptado el 17 de julio de 2017

#### Resumen

**Introducción:** La asociación Mardini-Nyhan o LACHT es una condición clínica de baja prevalencia que cursa con alteraciones pulmonares, cardíacas y de las extremidades. Su etiología no está claramente documentada hasta la fecha. **Objetivo:** Describir el caso de una niña de 4 meses y realizar una revisión de la literatura de los casos reportados sobre esta asociación, con el propósito de exponer las alteraciones encontradas y de esta forma orientar el diagnóstico temprano de esta entidad. **Caso clínico:** Niña de 4 meses de edad que ingresa a cuidado intensivo en insuficiencia respiratoria mixta, con alteraciones pulmonares, cardíacas y de extremidades que cumplen criterios para la asociación LACHT, se documenta adicionalmente hipoplasia de la vía aérea superior, que empeora la evolución, aumenta la dificultad en la ventilación mecánica y favorece el desenlace fatal a los 7 días de hospitalización. **Conclusiones:** La asociación LACHT es una patología poco prevalente en la cual los hallazgos clínicos permiten sospechar el diagnóstico. Es caso clínico sería el primer caso diagnosticado en el continente americano y el caso número 11 descrito en la literatura mundial, aportando como nuevo hallazgo la asociación con hipoplasia de la vía aérea superior.

#### Palabras clave:

Asociación Mardini-Nyhan, asociación LACHT, agenesia pulmonar

#### Abstract

**Introduction:** The Mardini-Nyhan or LACHT association is a clinical condition of low prevalence that presents with pulmonary, cardiac and limb abnormalities, in which genetic etiology is not clearly documented to date. **Objective:** To describe the case of a 4-month-old child and the literature review of cases reported on this association, with the purpose of exposing the alterations found and thus guide the early diagnosis of this entity. **Clinical case:** 4 months old girl, who admitted to intensive care in mixed respiratory failure, with pulmonary, cardiac and limb disorders that meet criteria for LACHT

#### Keywords:

Mardini-Nyhan association, LACHT association, lung agenesis

association, additionally documents hypoplasia of the upper airway, which worsens the evolution, increases the difficulty in mechanical ventilation and favors the fatal outcome at 7 days of hospitalization. **Conclusions:** LACTH association is a rare pathology in which the clinical findings make it possible to suspect the diagnosis, this is the first case diagnosed in the Americas and the number 11 case in the world literature and brings as a new finding the association with hypoplasia of the upper airway.

## Introducción

La asociación Mardini-Nyhan o LACHT (*Lung agenesis, congenital heart defects and thumb anomalies*) es una condición clínica caracterizada por agenesia pulmonar que puede ser uni o bilateral, con defectos cardíacos congénitos y anomalías del dedo pulgar<sup>1-3</sup>. La primera descripción de esta asociación fue realizada por Mardini y Nyhan en el año de 1985<sup>1,2,4,5</sup>, donde estudiaron cuatro pacientes que presentaban agenesia pulmonar, dos de ellos agenesia pulmonar parcial derecha y dos agenesia pulmonar izquierda. En este primer reporte 3 pacientes fueron mujeres y uno varón<sup>5</sup>. La consanguinidad parece tener relación con esta asociación ya que en la primera descripción de cuatro pacientes todos fueron producto de padres consanguíneos<sup>1</sup>. Sin embargo, en los casos publicados posteriormente no se describe una consanguinidad, ni alteraciones cromosómicas, por lo que la etiología sigue siendo incierta<sup>1,2,4,6</sup>. Hasta la fecha, se han documentado 10 casos de esta patología<sup>1,3</sup>, teniendo en cuenta que no se disponen hasta la fecha de pruebas confirmatorias, presentamos el caso número 11 ya que cumple los hallazgos clínicos que se describen en esta asociación clínica.

## Reporte de caso

Niña de 4 meses que 10 días antes del ingreso a institución infantil presenta deposiciones líquidas sin moco ni sangre que mejoran con tratamiento sintomático, posteriormente se evidencia tos seca, no cianósante ni emetizante, dificultad respiratoria y fiebre. Noción de contagio positivo: hermana mayor y padre con infección respiratoria alta. Se hospitaliza con diagnóstico de laringotraqueobronquiolitis, recibe manejo con corticoide sistémico e inhalado, adrenalina nebulizada, oxígeno por sistema de alto flujo e hidratación sin mejoría. Los paraclínicos de ingreso son sugerentes de una infección bacteriana, por lo que se inició tratamiento antibiótico con ampicilina sulbactam. Los estudios para virus respiratorio sincitial, influenza, adenovirus y parainfluenza resultaron negativos. La paciente evoluciona de forma tórpida, requiere traslado a la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) e inicio de ventilación mecánica.

## Antecedentes

Hija de la segunda gestación de padres no consanguíneos, madre 24 años y padre 28 años. Parto por cesárea a las 36 semanas por oligoamnios, diagnóstico prenatal de agenesia pulmonar y dextrocardia detectados en la semana 20 de gestación en ecografía de detalle; peso 2.800 g y talla 46 cm. Requirió hospitalización en unidad neonatal por 20 días y ventilación mecánica durante 2 días. Sin hospitalizaciones posteriores. Dependiente de oxígeno por cánula nasal a bajo flujo hasta la enfermedad actual. Retraso leve del desarrollo psicomotor. Antecedentes familiares negativos. Hermana de 2 años 6 meses sana.

En seguimiento clínico ambulatorio interdisciplinario por pediatría, cardiología pediátrica, neumología pediátrica, genética humana, se realizaron valoraciones clínicas y estudios complementarios encontrando los siguientes hallazgos:

- Angiotomografía de tórax con reconstrucción tridimensional reporta ausencia de la arteria pulmonar y bronquio fuente derechos. El corazón y el mediastino se localizan en el hemitórax derecho, tronco principal de la arteria pulmonar diámetro mayor de 9,2 mm, no se documentaron defectos intraluminares en las arterias pulmonares, ni cortocircuitos de izquierda a derecha, aumento global del tamaño de las cavidades derechas, hiperinsuflación compensatoria del pulmón izquierdo (figura 1).



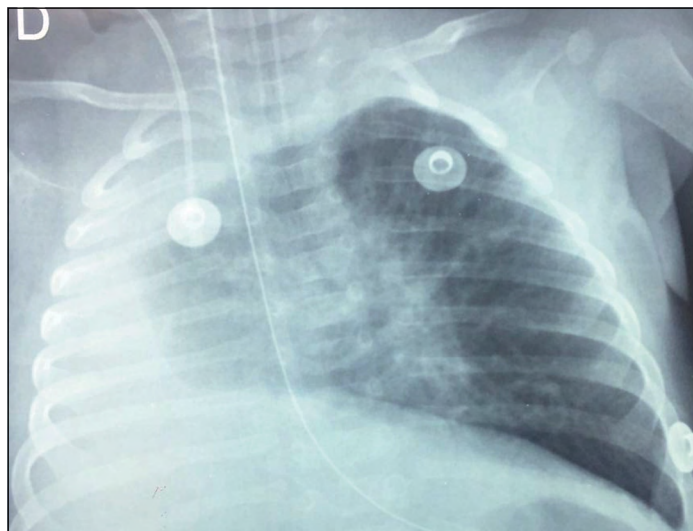
**Figura 1.** Angiotomografía de tórax con reconstrucción tridimensional: ausencia de la arteria pulmonar y bronquio fuente derechos, el corazón y el mediastino se localizan en el hemitórax derecho, sin defectos intraluminares en las arterias pulmonares, aumento global del tamaño de las cavidades derechas.

- Ecocardiograma modo M bidimensional doppler color: hipertensión pulmonar moderada, dextrocardia con dextroapex, buena función biventricular, coronarias normales, foramen oval normal para la edad.
- Cariotipo 46, XX.
- FISH negativo para microdelección 22q11. No se realizaron otras pruebas de citogenética.
- Hallazgos clínicos positivos: frente amplia, disminución del murmullo vesicular en hemitorax derecho, soplo cardíaco grado III/VI en todos los focos, dedo pulgar derecho hipoplásico y de inserción proximal.

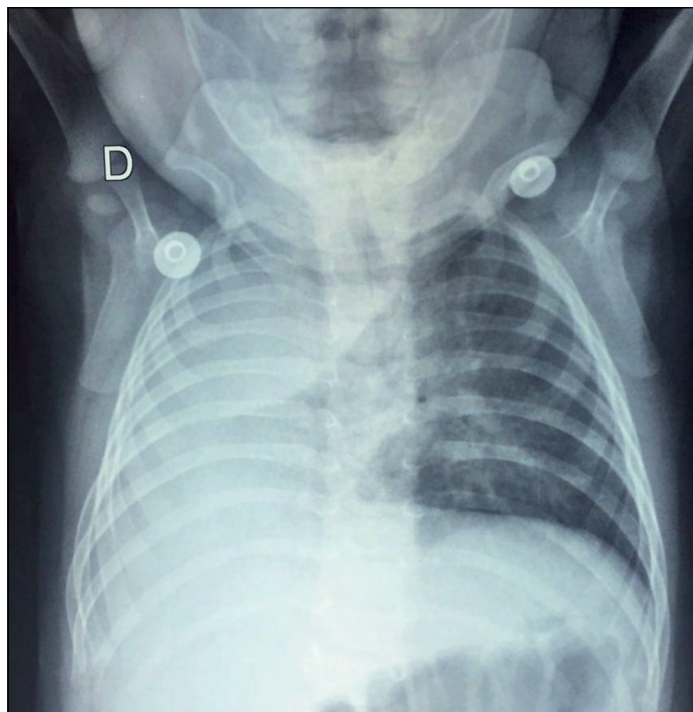
Con los hallazgos de agenesia pulmonar derecha, ausencia de arteria pulmonar, dextrocardia con dextroapex, hipertensión pulmonar y las anomalías del dedo pulgar se hace diagnóstico de asociación LACHT.

Durante la estancia en UCIP, su evolución clínica es tórpida con mala respuesta al manejo con ventilación no invasiva, por lo que requirió manejo avanzado de la vía aérea (vía aérea difícil, tubo traqueal no avanza quedando insinuado sobre el anillo cricoides). Se deja en ventilación mecánica convencional con estrategia protectora para pulmón único (hipercapnia permisiva e hipoxemia controlada), radiografía de tórax con pérdida de la radiolucidez del hemitorax derecho e hiperinsuflación compensatoria del pulmón izquierdo (figuras 2 y 3). Progresa a *shock séptico* requiriendo soporte vasoactivo con noradrenalina y milrinone. Ecocardiograma modo M bidimensional doppler color con hallazgos iguales a los documentados en el seguimiento ambulatorio, se formula sildenafil por hipertensión pulmonar. Presenta un paro cardiorespiratorio que responde a maniobras de reanimación avanzada a los 4 min. En seguimiento por cardiología se considera manejo adecuado para la hipertensión pulmonar (HTP). Presenta trastorno severo de la oxigenación, se decide pasar a ventilación de alta frecuencia, no se logran metas hemodinámicas ni respiratorias por lo que se deja nuevamente en ventilación convencional. La paciente demanda mayor soporte vasoactivo, por *shock séptico* resistente a catecolaminas se adiciona vasopresina e hidrocortisona. Dada la evolución clínica y dificultades en la ventilación mecánica se decide realización de fibrobroncoscopia, que revela hipoplasia y disminución del calibre de la vía aérea en toda su extensión desde las cuerdas vocales hasta el inicio de los bronquios segmentarios del pulmón izquierdo, no hay ostium para el bronquio fuente del pulmón derecho; se considera que no es candidata para manejo quirúrgico.

Durante su estancia en cuidado crítico no se documenta disfunción renal, hematológica ó gastrointestinal. Recibió nutrición enteral con aportes plenos con adecuada tolerancia. Desde el punto de vista metabó-



**Figura 2.** Radiografía de tórax con pérdida de la radiolucidez del hemitorax derecho en relación a agenesia pulmonar, hiperinsuflación compensatoria del pulmón izquierdo, catéter central, tubo oro-traqueal y sonda gástrica en adecuada posición.



**Figura 3.** Radiografía de tórax con pérdida de la radiolucidez del hemitorax derecho en relación a agenesia pulmonar, hiperinsuflación compensatoria del pulmón izquierdo, opacidades alveolares en la base del pulmón izquierdo.

lico cursó con hipokalemia moderada que se corrigió por vía endovenosa; no presentó convulsiones ni movimientos anormales, se logró plano adecuado de sedación y analgesia con opioides y ketamina.

Evolución progresiva hacia el deterioro, se documenta empeoramiento radiológico y de los índices de

oxigenación, cumple criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Requiere aumento del soporte vasoactivo sin lograr mejoría de la alteración de la microcirculación y macrohemodinamia, se asocia acidemia respiratoria grave, presenta un paro cardiorespiratorio sin respuesta a las maniobras de reanimación, fallece a los 7 días de ingreso a la institución.

### Discusión

La asociación LACHT es una condición clínica caracterizada por agenesia pulmonar uni o bilateral, defectos cardíacos congénitos y anomalías del dedo pulgar en la que la causa no está claramente documentada<sup>1-3</sup>. La descripción inicial de los pacientes se realizó dentro del estudio de la agenesia pulmonar.

La agenesia pulmonar se describió por primera vez por Pozze en 1673 en la necropsia de un paciente femenino<sup>6-10</sup>, es un defecto poco común<sup>10-12</sup>, documentándose una prevalencia de 0,5 a 1 por 100.000 nacimientos y 1 en 10.000-15.000 necropsias. Esta condición consiste en la ausencia de bronquios, parénquima y vasculatura pulmonar<sup>2,7,10,13,14</sup>, pudiendo ser unilateral o bilateral<sup>7,15</sup>, siendo la primera más frecuente, la agenesia derecha se asocia a mayores complicaciones<sup>7</sup>, defectos cardiovasculares (14%), musculoesqueléticos (12%), gastrointestinales, (14%) genitourinarios (9%), vasculares (9%). Puede aparecer de forma aislada o hacer parte de una entidad clínica como por ejemplo, síndrome de Goldenhar, asociación VACTER, síndrome por microdelección 22q11, síndrome de Holt-Oram y síndrome de Opitz G<sup>1,4,6,9-12,16</sup>.

La alteración en el desarrollo embriológico se presenta en la cuarta semana de gestación, causada por una división desigual de las dos yemas pulmonares<sup>7,10,12,14</sup>, no es claro el factor desencadenante pero se han planteado como opciones factores genéticos, deficiencia de vitamina A, ácido fólico, infecciones virales y la exposición a salicilatos<sup>7,8,12,13</sup>.

En los casos de agenesia pulmonar unilateral, la expectativa de vida depende de las comorbilidades asociadas<sup>6,10,16</sup>; los casos bilaterales son incompatibles con la vida; como el primero de ellos descrito por Morgani en el año de 1955<sup>17</sup>. Uno de los casos reportados de agenesia pulmonar bilateral fue una paciente prematura de 29 semanas, con ecografía prenatal dentro de límites normales, que nace sin esfuerzo respiratorio y en el que no se logra intubación endotraqueal por vía aérea difícil. La paciente falleció a los 26 min y en la necropsia se documentó agenesia pulmonar bilateral con tráquea de 1 cm blindada al final, una condición incompatible con la vida<sup>15</sup>.

La agenesia pulmonar inicialmente se clasificó según los grupos descritos por Schneider y Schwalbe, en el grupo 1: pulmón y arteria pulmonar completamente ausentes, grupo 2: ausencia del pulmón y la arteria

pulmonar con bronquio rudimentario que sale de la tráquea, y en el grupo 3 hay un pulmón hipoplásico con un bronquio bien formado<sup>5</sup>. Posteriormente, esta clasificación fue modificada por Boyden en el año de 1955, tipo 1 (agenesia) ausencia completa de bronquios y pulmón sin suplencia vascular del lado afectado, tipo 2 (aplasia) bronquio rudimentario y ausencia completa del parénquima pulmonar, tipo 3 (hipoplasia) presencia de cantidad variable del árbol bronquial, parénquima pulmonar y soporte vascular<sup>7,10-12</sup>. La paciente del presente reporte actual se clasificó como de tipo 1 (agenesia).

El reporte de caso presentado por Jaiman y cols. es el único caso de un mortinato, hijo de madre de 29 años, con controles prenatales normales hasta la semana 32 de gestación cuando documentan truncus arterioso tipo I y restricción del crecimiento intrauterino. A la semana 36 no se documentó actividad cardíaca, indujeron el parto encontrando mortinato de sexo femenino, peso 1.200 g que presentaba hallazgos clínicos de la asociación LACHT (primera falange rudimentaria y primer metacarpiano oblicuo, agenesia pulmonar derecha, ausencia de arteria pulmonar ipsilateral, corazón izquierdo hipoplásico, foramen oval permeable, comunicación interventricular y vena cava superior izquierda drenando al seno coronario)<sup>2</sup>.

El diagnóstico prenatal constituye una gran herramienta para la detección de alteraciones genéticas de origen cardíaco y pulmonar, tal como ocurrió en el presente caso en el que a la semana 20 de gestación por ecografía prenatal de detalle se documentó la agenesia pulmonar y las alteraciones cardíacas, como sucedió en los pacientes reportados por Hastings y cols.<sup>4</sup>. Los hallazgos que se detectan en el período prenatal alertan sobre las posibles complicaciones en la etapa neonatal y pueden ayudar a disponer los tratamientos interdisciplinarios que necesitan estos pacientes.

En uno de los pacientes reportado por Hastings y cols., se documentó que el hermano mayor presentaba cardiopatía congénita compleja, alteración bilateral de la segmentación pulmonar sin alteración en las extremidades<sup>4</sup>.

La presentación clínica de los pacientes con agenesia pulmonar y los reportados con asociación LACHT es muy variada, algunos presentan síntomas desde el nacimiento mientras otros alcanzan la adolescencia y la vida adulta sin presentar sintomatología o sin ser diagnosticados. Durante los primeros 5 años de vida muchos de estos pacientes presentan cuadros sibilantes o infecciosos pulmonares recurrentes y aproximadamente el 50% de ellos fallecen a esta edad; nuestra paciente falleció a los 4 meses de edad<sup>4,8,10,12,16,17</sup>.

Los pacientes reportados hasta la fecha con la asociación LACHT tienen las siguientes características: el 91% de los casos eran de sexo femenino, de los 11 pa-



cientes sólo uno presentó historia familiar cumpliendo criterios pulmonares y cardíacos pero sin alteraciones del pulgar. La agenesia pulmonar fue derecha en el 63.6% de los casos. Dentro de las principales anomalías cardíacas documentadas se encuentran defecto septal auricular, defecto septal ventricular, drenaje venoso pulmonar anómalo total, arco aórtico hipoplásico, estenosis pulmonar, vena cava superior izquierda y dextrocardia con dextroapex. En las anomalías del pulgar se han reportado duplicación, pulgar trifalángico, pulgar hipoplásico y de inserción proximal y pulgar rudimentario. En ninguno de los casos reportados se han documentado alteraciones en el cariotipo, en las pruebas de hibridación fluorescente *in situ* o en estudios moleculares<sup>3</sup>.

Nuestra paciente tiene la particularidad de una alteración en la morfología de la vía aérea superior que no se había documentado en otros casos. En este caso se documentó hipoplasia y disminución del calibre de la vía aérea en toda su extensión desde las cuerdas vocales hasta el inicio de los bronquios segmentarios del pulmón izquierdo, sin observarse ostium para el bronquio fuente del pulmón derecho, hallazgo que representaba un factor de riesgo adicional para el tratamiento de la patología infecciosa respiratoria y una disminución de las opciones terapéuticas, como por ejemplo, la realización de una traqueostomía.

Entre las complicaciones que presentan estos pacientes y a las que se enfrentan los profesionales de la salud tanto en la sala de emergencias como en la UCIP, se describen la falla cardíaca descompensada y las infecciones del tracto respiratorio. En los pacientes en los que se reportó causa de muerte en la literatura revisada e incluyendo el caso actual se encuentran: un paciente de 1 mes que fallece por disfunción multiorgánica secundaria a sepsis por *Salmonella* y tres pacientes que fallecieron por sepsis de origen pulmonar a los cuatro, nueve y quince meses de edad, sin aislamiento bacteriano<sup>3</sup>.

## Conclusiones

La asociación Mardini-Nyhan o LACHT, es una condición clínica de baja prevalencia, caracterizada por agenesia pulmonar, defectos cardíacos congénitos y anomalías del dedo pulgar, en la que la causa no está claramente definida, no hay mutaciones genéticas o alteraciones cromosómicas documentadas hasta la actualidad. Es importante conocer los hallazgos clínicos de esta asociación para identificar tempranamente a los pacientes, realizar estudios complementarios buscando otras alteraciones asociadas, establecer el tratamiento de soporte necesario y nutrir la literatura actual referente a este tema.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Atik T, Torun HO, Cogulu O, Ozkinay F. A new patient with LACHT syndrome (Mardini-Nyhan association). *Am J Med Genet Part A*. 2015;167(2):400-2. doi:10.1002/ajmg.a.36832.
- Jaiman S, Surampudi K, Gundabattula SR, Nalluri HB. Mardini-Nyhan association (LACHT syndrome) with intrauterine fetal demise. *Clin Dysmorphol*. 2016;25(1):27-30. doi:10.1097/MCD.000000000000103.
- Sawardekar KP. Is there a link between Holt-Oram Syndrome and "Mardini-Nyhan" association? – need for further research. *Clin Genet*. 2016;1-4. doi:10.1111/cge.12777.
- Hastings R, Harding D, Donaldson A, et al. Mardini-Nyhan Association (Lung Agenesis, Congenital Heart, and Thumb Anomalies): Three New Cases and Possible Recurrence in a Sib-Is There a Distinct Recessive Syndrome? *Am J Med Genet*. 2009;(November):2838-42. doi:10.1002/ajmg.a.33124.
- Mardini MNW. Agenesis of the lung: report of four patients with unusual anomalies. *Chest*. 1985;87(4):522-7. doi:10.1378/chest.87.4.522.
- Kayemba-kay S, Goua V, Podevin G. Case Report Unilateral Pulmonary Agenesis: A Report of Four Cases, Two Diagnosed Antenatally and Literature Review. *Pediatr Pulmonol*. 2014;102(October 2013):96-102. doi:10.1002/ppul.22920.
- Xie L, Zhao J, Shen J. Clinical diagnostic approach to congenital agenesis of right lung with dextrocardia: a case report with review of literature. *Clin Respir J*. 2015;1-4. doi:10.1111/crj.12282.
- Tansir G, Sasmal G, Dixit J, Sahoo R. Left Pulmonary Agenesis with Right Lung Bronchiectasis in an Adult. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(9):15-17. doi:10.7860/JCDR/2016/21623.8547.
- He H, Sun F, Ren W, Ph D, Wang Y, Xu S. Diagnostic Value of Echocardiography in Isolated Congenital Unilateral Lung Agenesis Combined with Different Anomalies: Two Rare Cases in

- Children. *J Clin ultrasound*. 2016;0(0):1-4. doi:10.1002/jcu.22340.
10. Vanessa P, Dinamarco V, Cilento C. Pulmonary agenesis and respiratory failure in childhood. *Autops Case Reports*. 2015;5(1):29-32.
11. De A. Agenesis of the Lung-a Rare Congenital Anomaly of the Lung. *Acta Med Iran*. 2012;51(Figure 2): 2011-4.
12. Hentati A, Neifar C, Abid W, Sameh M. Case Report Left lung agenesis discovered by a spontaneous pneumothorax in a 20-year-old girl. *Lung india*. 2016:205-7. doi:10.4103/0970-2113.177443.
13. Yu Y, Zhu C, Qian X, Gao Y, Zhang Z. Adult patient with pulmonary agenesis: focusing on one-lung ventilation during general anesthesia. *J Thorac Dis*. 2016;8(1):124-9. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.23.
14. Nandan D, Bhatt GC, Dewan V, Pongener I. Complete Right Lung Agenesis with Dextrocardia : An Unusual Cause of Respiratory Distress. *J Clin Imaging Sci*. 2016;2(4):6-8. doi:10.4103/2156-7514.105140.
15. Nguyen LN, Parks WT. Bilateral Pulmonary Agenesis : A Rare and Unexpected Finding in a Newborn. *Am J Perinatol Rep*. 2016;1(212):246-9.
16. Malcon MC, Malcon CM, Cavada MN, Eduardo P, Caruso M, Real LF. Agenesis pulmonar unilateral. Relato de Caso. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):526-9.
17. Sumsam M, Khurram A, Rao SP, Vamshipriya A. Pulmonary agenesis : A case report with review of literature. *Qatar Med J*. 2013;2013:38-40.