



Diagnóstico prenatal de los síndromes de heterotaxia fetal: Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía

RESUMEN

Se describen los hallazgos sonográficos prenatales de dos casos de síndrome de heterotaxia fetal evaluados en la Unidad de Medicina Materno Fetal de un hospital de tercer nivel en un año y se revisa la bibliografía al respecto.

Palabras clave: heterotaxia, asplenia, poliesplenia, síndromes cardioesplénicos.

Prenatal diagnosis of fetal heterotaxy syndromes: report of two cases and review of the literature

We describe the prenatal sonographic findings in two cases of fetal heterotaxy syndrome evaluated at the Maternal Fetal Medicine Unit of a tertiary hospital over a period of one year and present a review of the literature on the subject.

Key words: Heterotaxy, asplenia, polysplenia, cardiosplenic syndromes.

David Alejandro Martínez-Ceccopieri¹
Ernesto Barrios-Prieto¹
Sandra Luz González-Gallo²
Guadalupe Panduro-Barón³
Sergio Fajardo-Dueñas⁴

¹ Especialista en Medicina Materno Fetal.

² Residente de la especialidad en Medicina Materno Fetal.

³ Jefa de la Unidad de Medicina Materno Fetal.

⁴ Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia.
División de Ginecología y Obstetricia, Hospital Civil
de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara,
Jalisco.

Recibido: junio 2014

Aceptado: agosto 2014

Correspondencia:

Dr. David Alejandro Martínez Ceccopieri
Valle de los obeliscos 2374
45138 Guadalajara, Jalisco
medicofetal@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Ceccopieri DA, Barrios-Prieto E, González-Gallo SL, Panduro-Barón G, Fajardo-Dueñas S. Diagnóstico prenatal de los síndromes de heterotaxia fetal: Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2014;82:769-777.

ANTECEDENTES

En condiciones normales existe una tendencia al desarrollo asimétrico de los órganos abdominales y torácicos; es decir, la asimetría abdominal se caracteriza por la orientación específica izquierda o derecha de los órganos impares, como: el estómago, bazo e hígado. La asimetría torácica se caracteriza por diferencias específicas de órganos o estructuras pares, incluidos: los pulmones, bronquios, arterias pulmonares y aurículas.

La heterotaxia, también conocida como síndromes cardioesplénicos, es un grupo de alteraciones esporádicas que se distinguen por su tendencia al desarrollo simétrico de órganos o sistemas normalmente asimétricos; es decir, cualquier acomodo de los órganos del cuerpo distinta al *situs solitus* normal.¹ Aun cuando el nombre solo hace referencia a trastornos del corazón y el bazo, también hay otros órganos que se afectan, como: los pulmones, intestino, sistema venoso, etc. Es un padecimiento raro y poco descrito, en la bibliografía se reporta incidencia en 1 por cada 20,400 nacidos vivos.²

Enseguida se describen los hallazgos sonográficos prenatales de dos casos de síndrome de heterotaxia evaluados en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca en el lapso de un año y se revisa la bibliografía al respecto.

Primer caso

Paciente de 37 años de edad, con embarazo de 26 semanas, ama de casa, originaria y residente de Guadalajara, Jalisco, con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 en padre y madre. Es diabética tipo 2 de siete años desde el diagnóstico y con tratamiento irregular con 500 mg de metformina al día y 5 mg de glibenclamida al día, previo al embarazo. Cursa el quinto

embarazo y tuvo tres abortos que sucedieron a las 12, 20 y 14 semanas. El último embarazo terminó en cesárea previa, con un recién nacido a término, con diagnóstico previo, por parte de los especialistas del servicio de Genética, de síndrome de Vacter (asociación de un defecto vertebral, atresia anal, anomalía cardiaca, fístula tráqueo-esofágica, alteraciones renales y de las extremidades). La paciente llegó a la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca referida del Hospital Regional, por descontrol metabólico con glucemias preprandiales de 140 mg/dL e incluso de 200 mg/dL una hora postprandial. En la primera evaluación se decidió hospitalizarla para control metabólico y en los siguientes protocolos de rutina se estableció, por fetometría (congruente con la edad gestacional por fecha de la última menstruación) que cursaba con 26.1 semanas de gestación, *Situs ambiguo*, canal aurículo-ventricular (AV) completo, bradicardia con relación aurículo-ventricular 1:1, dos aurículas morfológicamente izquierdas, hipoplasia de la aurícula del lado derecho del feto, vena cava inferior interrumpida, drenaje directamente de las venas suprahepáticas hacia la aurícula, estómago del lado derecho y drenaje venoso de la porción inferior del cuerpo a través de la vena hemiaórgicos directamente a la aurícula del lado derecho. Los hallazgos eran consistentes con heterotaxia (levoisomerismo) (Figuras 1 a 4). La paciente continuó en vigilancia ambulatoria en el servicio de Medicina Materno Fetal donde se trató con dieta para diabético de 1,700 calorías por día, insulina de acción intermedia y regular para control glucémico. En una ocasión requirió hospitalización para control metabólico y ajuste de la dosis de insulina. Durante la vigilancia fetal se realizó seguimiento sonográfico del peso y búsqueda intencionada de datos de insuficiencia cardiaca (hidrops fetal, ducto venoso con onda reversa y regurgitación mitral o tricuspídea). A partir de la semana 35 el feto comenzó con datos de fetopatía diabética (circunferencia abdominal



Figura 1. Canal aurículo-ventricular completo. Imagen Doppler a color donde se muestra el paso de flujo a través de válvula única hacia ambos ventrículos.



Figura 3. Corte sagital del abdomen fetal. Nótese la ausencia de la vena cava inferior y la vena ácigos drenando a la aurícula, junto con la vena cava superior.



Figura 2. Corte axial del abdomen fetal. La flecha señala la aorta abdominal por delante de la columna y la vena ácigos por detrás de ésta y lateral a la columna. Nótese la ausencia de la vena cava inferior.



Figura 4. Corte sagital del tórax fetal. Se observa la vía de salida de la aorta y el arco aórtico; así como el drenaje de las venas suprahepáticas directamente a la aurícula con ausencia de la vena cava inferior.

tres semanas mayor para la edad gestacional y peso fetal por arriba del percentil 95 para la edad gestacional), por lo que se ajustó la dosis de insulina y se intensificó la vigilancia de las glucometrías capilares. En la semana 38 se realizó cesárea electiva, por macrosomía fetal. Se obtuvo un recién nacido de sexo masculino, de 53 centímetros de talla, 4,200 gramos de peso y 39 semanas de gestación por valoración de Capurro. Durante la etapa postnatal se realizó

una ecocardiografía transtorácica que corroboró los hallazgos prenatales de: canal aurículo-ventricular completo, *situs* ambiguo, interrupción de la vena cava inferior. Además, aurícula única, ventrículo izquierdo hipoplásico, ducto arterioso permeable y estenosis pulmonar leve, con hipertensión pulmonar leve que sólo requirió atención con medidas de soporte, digoxina y espironolactona en el periodo neonatal.

Segundo caso

Paciente de 27 años, originaria de Tecalitlán y residente de Tlajomulco, Jalisco. Antecedentes familiares de abuelo paterno, madre y padre con diabetes mellitus tipo 2. Sin antecedentes de toxicomanías ni personales de importancia. Dos embarazos y una cesárea previa por estado fetal no tranquilizante, con recién nacido de sexo masculino a término, sano. Pareja de 35 años, de oficio albañil, tres hijos sanos con la pareja previa, sin toxicomanías ni enfermedades crónico-degenerativas. La paciente llegó a la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca por diagnóstico de feto con arritmia cardíaca (bradicardia fetal). En la evaluación al ingreso se realizó un ultrasonido de nivel II con el que se determinó que cursaba un embarazo de 34 semanas por fetometría (acorde con la fecha de la última menstruación), dextrocardia, estómago del lado derecho del feto, vena cava inferior interrumpida, morfológicamente dos aurículas izquierdas, tronco arterioso, comunicación interventricular en la porción membranosa, bloqueo aurículo-ventricular (relación aurícula-ventrículo 3:1) y tres imágenes isoecoicas retrogástricas sugerentes de bazos múltiples (poliesplenia); hallazgos sonográficos sugerentes de levoisomerismo. (Figuras 5 y 6) Enseguida del diagnóstico se inició su seguimiento y vigilancia con ecografías semanales en búsqueda intencionada de datos de insuficiencia cardíaca. Debido al bloqueo aurículo-ventricular el seguimiento de los datos de insuficiencia cardíaca fue estrecho en las últimas semanas de la gestación, sin datos de descompensación. Se realizó cesárea a las 37 semanas y nació un niño de 2,800 g y Apgar 7-9, con síndrome de adaptación pulmonar, motivo por el que se hospitalizó durante 48 horas. El ecocardiograma postnatal confirmó los hallazgos y mostró una comunicación interventricular subaórtica que no se había detectado antes del nacimiento. Al recién nacido se le colocaron un marcapaso epicárdico unicameral y bandaje



Figura 5. Corte sagital de la vía de salida del ventrículo izquierdo. Se observa un solo vaso que sale del ventrículo izquierdo y posterior división en aorta y arteria pulmonar.



Figura 6. Corte parasagital del abdomen fetal. Se observan tres imágenes isoecoicas retrogástricas consistentes con bazos múltiples.

pulmonar en cirugía cardiotorácica, con dehiscencia de la herida quirúrgica, que se trató en el hospital y evolucionó satisfactoriamente. El niño vive y permanece en seguimiento por parte de los médicos del servicio de cardiología pediátrica.

DISCUSIÓN

El establecimiento de los ejes corporales, con la consiguiente definición de las porciones craneal,



caudal, izquierda y derecha, no es un hecho al azar; por el contrario, es un evento que sucede tempranamente, durante el desarrollo del disco germinativo trilaminar y que afecta una gran cantidad de genes y factores de transcripción génica. Durante la formación de la línea y nodo primitivos, la expresión de los genes *OTZ2*, *LIM1* y *HESX1* en la porción craneal del disco germinativo induce la formación de las estructuras craneales en este extremo “craneal” del disco germinativo.³ La expresión del gen *nodal* inicia y mantiene la formación de la línea primitiva a lo largo del disco germinativo. La proteína morfogenética del hueso 4 (*BMP-4*) induce la ventralización del mesodermo en estructuras del mesodermo intermedio y lateral. La lateralidad (izquierda y derecha) también se orquesta por otro grupo de genes, como el factor de crecimiento fibroblástico tipo 8 (*FGF-8*). Éste se secreta en el nodo y en la línea primitiva e induce la expresión del gen *nodal*, pero solo en el lado izquierdo del disco e induce la sobreexpresión del gen *PITX2* que, junto con otros genes implicados, como el *Lefty-1* y el *Sonic Hedgehog*, finalmente establece la inducción de las estructuras del lado izquierdo del cuerpo.

Definición y etiología

El vocablo heterotaxia proviene del griego *heteros*, que significa otro y *taxis* arreglo o acomodo. La heterotaxia, o los síndromes cardioesplénicos, son un grupo de alteraciones esporádicas caracterizadas por una tendencia al desarrollo simétrico de órganos o sistemas normalmente asimétricos, o sea, cualquier acomodo de los órganos del cuerpo distinta a *situs solitus* normal¹ lo que hace que se pierda la asimetría y el acomodo acostumbrado de los ejes corporales.

Aunque esta afección se describe como alteraciones esporádicas, con mutaciones en los genes implicados descritos previamente, se han reportado asociaciones con factores ambientales y

patológicos maternos, como la diabetes mellitus tipo 2,⁴ y su asociación con cromosopatías, como la trisomía 13. Son alteraciones raras del desarrollo con incidencia de 1 caso por cada 20,400 nacidos vivos.²

Clasificación

El acomodo de los órganos tóraco-abdominales en “espejo” (desde el punto de vista morfológico la aurícula derecha, el pulmón derecho, bronquio derecho, vena cava inferior e hígado están del lado izquierdo del cuerpo y morfológicamente la aurícula izquierda, el pulmón izquierdo, bronquio izquierdo, aorta abdominal, bazo y estómago están del lado derecho del cuerpo) se denomina *situs inversus*. Cualquier acomodo de los órganos tóraco-abdominales distinta al *situs solitus* (el acomodo normal de los órganos tóraco-abdominales) y *el situs inversus* se le conoce como *situs ambiguous* y aunque se ha descrito una amplia heterogeneidad en los casos de heterotaxia, con traslape de varias formas patológicas, las dos principales categorías del *situs ambiguous* son la polisplenia o levoisomerismo y la asplenia o dextroisomerismo.

Anatomía

El síndrome de heterotaxia suele resultar en uno de los dos subtipos reconocidos: el dextroisomerismo y el levoisomerismo; sin embargo, muchos pacientes resultan en un punto medio en el espectro porque se han descrito casos de levoisomerismo con asplenia.⁵ Los datos y características anatomopatológicas de los dos subtipos de heterotaxia y sus datos en la ecografía prenatal se muestran en el Cuadro 1.

Diagnóstico prenatal

Es incierta la repercusión del diagnóstico prenatal en el resultado perinatal de los recién nacidos con síndrome de heterotaxia y su implicación en la

Cuadro 1. Características y diferencias anatómo-patológicas y ecográficas relevantes en el diagnóstico prenatal de los fetos con heterotaxia.⁶

Característica u órgano	Dextroisomerismo o asplenia	Levoisomerismo o poliesplenia
Aurículas	Ambas con características derechas (apéndice auricular de base amplia y triangular)	Ambas con características izquierdas (apéndice auricular tubular y estrecho)
Nodo sinusal	Generalmente bilateral	Ausente o hipoplásico
Pulmones	Dos pulmones morfológicamente derechos (trilobares)	Dos pulmones morfológicamente izquierdos (bilobares)
Corazón	Cardiopatía compleja (canal aurícula-ventricular, anomalías conotruncales, etc.)	Canal aurículo-ventricular, aurícula única, ventrículo único y bloqueo cardiaco congénito
Órganos abdominales	Hígado central y estómago mal posicionado (derecha o izquierda)	Hígado central y estómago mal posicionado (derecha o izquierda). Circulación portal simétrica
Bazo	Usualmente ausente	Usualmente más de uno
Relación de grandes vasos	Aorta y vena cava inferior homolaterales	Interrupción de vena cava inferior. Drenaje inferior a través de la vena ácigos

atención médica del neonato. La identificación exacta de las lesiones de alto riesgo, como la conexión anómala de las venas pulmonares o el bloqueo cardiaco congénito, ayuda al personal de neonatología a estar preparados para la atención y tratamiento del recién nacido. Otra ventaja del diagnóstico prenatal es que al identificar de manera exacta las anomalías puede darse información más completa a la pareja acerca de las opciones de tratamiento y pronóstico. El diagnóstico prenatal es fundamental para discutir con los padres la utilidad del trasplante de corazón en estos casos, cirugía que se considera de muy alto riesgo y altas morbilidad y mortalidad;⁷ sin embargo, hay reportes de centros especializados que documentan el trasplante de corazón como tratamiento primario para algunas cardiopatías congénitas, incluidos los síndromes de heterotaxia.⁸

El reconocimiento de los síndromes de heterotaxia se realiza al encontrar la relación anormal de los órganos y las estructuras tóraco-abdominales asociada con malformaciones cardiovasculares; sin embargo, es más complicada la caracterización exacta del tipo de heterotaxia (dextroisomerismo o levoisomerismo) porque aunque para ambos subtipos se

han descrito anomalías características de cada uno de ellos, éstas no son patognomónicas. El diagnóstico prenatal sigue siendo difícil porque algunos casos resultan en un punto del espectro con características de ambos subtipos. La clave para establecer el diagnóstico es la identificación exacta del *situs* víscero-atrial y con la caracterización exacta de las anomalías en el feto por medio del ultrasonido estructural detallado y la ecocardiografía fetal; ambos efectuados en una unidad de medicina fetal con experiencia en el diagnóstico prenatal de cardiopatía fetal. Los datos sonográficos más característicos de los subtipos de síndrome de heterotaxia son:

Situs inversus

Estómago y ápex cardiaco ipsilaterales (hacia la derecha)

Imagen en espejo de los órganos tóraco-abdominales

Dextroisomerismo (asplenia)

Ambas aurículas con apéndices atriales de características de aurícula derecha (forma triangular y de base amplia)



Cardiopatía congénita en 99 a 100% de los casos (conexión anómala total de las venas pulmonares, canal aurículo-ventricular, ventrículo derecho de doble salida, aurícula única y ventrículo único).

El hallazgo más característico es la relación de la aorta abdominal y la vena cava inferior homolaterales (al contrario de la relación que guardan en el *situs solitus* con la aorta del lado izquierdo y cerca de la columna y la vena cava inferior del lado derecho y anterior a la aorta). Esto sucede incluso en 90% de los casos.⁷

Levoisomerismo (poliesplenía)

Ambas aurículas con apéndices atriales, de características de aurícula izquierda (tubulares y estrechos).

Cardiopatía congénita (canal aurículo-ventricular, ventrículo único, conexión anómala parcial de las venas pulmonares); sin embargo, casi siempre son anomalías menos severas que en el dextroisomerismo y no tan frecuentes porque incluso 13% de los casos de levoisomerismo pueden tener anatomía intracardiaca normal.⁸

Pueden observarse múltiples bazo accesorios, siempre del mismo lado del estómago y, generalmente, alrededor de su curvatura mayor.⁹

Un hallazgo característico es la interrupción de la vena cava inferior con el drenaje de la parte inferior del cuerpo a través de la vena ácigos (en la sonografía prenatal se reconoce la vena ácigos por detrás de la aorta y puede ser unilateral o bilateral y estar homolateral o contralateral a ésta). Esto puede llegar a representar 90% de los casos de levoisomerismo.¹⁰

Otro dato particularmente frecuente en el levoisomerismo es el bloqueo cardiaco congénito temprano y cardiopatía estructural.¹¹

Abordaje sistemático en casos de sospecha de heterotaxia fetal

El procedimiento sistematizado para establecer el diagnóstico adecuado de las alteraciones en casos de heterotaxia fetal se conoce como abordaje por segmentos, descrita por Van Praagh y colaboradores¹² y mediante la evaluación cardiaca extendida del corazón fetal recomendada por la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología.¹³ En este abordaje primero se establece (mediante la evaluación sonográfica prenatal) el *situs* visceral y atrial, posteriormente el *situs* ventricular y por último la relación de las grandes arterias. Se logra estableciendo adecuadamente la situación y presentación fetal. Cuando el ápex del corazón y el estómago están hacia el lado del tórax y el hígado en el lado contrario (derecho) se trata de *situs solitus* o normal. El *situs* ventricular normal se verifica al evaluar la anatomía cardiaca y comprobar que las características morfológicas de cada cámara ventricular corresponden al ventrículo derecho e izquierdo; es decir, que en el ventrículo del lado derecho del feto, que es el más cercano a la pared torácica, se observa la banda moderadora y este se conecta con la aurícula “morfológicamente” derecha (donde se observa la desembocadura de las venas cavas superior e inferior) y que el ventrículo del lado izquierdo del feto se conecta con la aurícula “morfológicamente” izquierda (donde se observa la apertura de la válvula del foramen oval y donde desembocan las venas pulmonares). La relación de las grandes arterias se establece al observar el nacimiento de la aorta del ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar del ventrículo derecho. Posteriormente debe verificarse la existencia o no de la vena cava inferior mediante los cortes sagitales, así como la relación de la aorta y vena cava inferior en los cortes transversales del abdomen.

Tratamiento prenatal

No existe intervención o tratamiento prenatal específico para los casos de heterotaxia fetal.

Pronóstico fetal y neonatal

El pronóstico fetal se relaciona con el tipo de anomalía y, sobre todo, con las malformaciones cardíacas, pues durante la etapa fetal las posibles complicaciones son el hidrops fetal y la restricción del crecimiento intrauterino debido a la cardiopatía estructural o funcional, y el vólvulo o la obstrucción intestinal ocasionados por las anomalías de la rotación intestinal. El pronóstico neonatal depende, sobre todo, de la coexistencia o no y tipo de cardiopatía congénita. Generalmente, y debido a la severidad de las malformaciones cardíacas, los casos de dextroisomerismo suelen tener un pronóstico más pobre. Las alteraciones asociadas con mal pronóstico son la conexión anómala total de las venas pulmonares y el hidrops fetal con bloqueo cardíaco congénito, que invariablemente son mortales, incluso con intervención agresiva temprana con colocación de marcapaso.⁶

La anatomía del sistema venoso pulmonar tiene función importante en el pronóstico de los neonatos con síndrome de heterotaxia; como se mencionó previamente, la conexión anómala total de las venas pulmonares ocurre en aproximadamente 60% de los casos de dextroisomerismo y rara vez en los de levoisomerismo.¹⁰ La conexión anómala total de las venas pulmonares se considera una urgencia quirúrgica en la vida neonatal, donde el mantenimiento de la permeabilidad del ducto arterioso tiene poca o ninguna utilidad en la estabilización de la fisiología posnatal. El pronóstico de los recién nacidos con dextroisomerismo y conexión anómala total de las venas pulmonares es muy desfavorable, con 75% de mortalidad en quienes son operados durante el periodo neonatal.¹⁴

Aun cuando los principales factores predictores de mortalidad neonatal son la cardiopatía congénita, el bloqueo cardíaco congénito y la conexión anómala total de las venas pulmonares,

se estima 18% de mortalidad en los pacientes con anatomía cardíaca normal debido a malformaciones extracardiacas severas, como la atresia biliar y la mal rotación intestinal.¹⁰

CONCLUSIONES

Los síndromes de heterotaxia constituyen un padecimiento de rara presentación en el primer nivel de atención; sin embargo, debe considerarse la patología y sospechar cardiopatía congénita y *situs ambiguus*. Con el hallazgo de alguna anomalía debe efectuarse la evaluación especializada en una unidad de medicina fetal con capacidad y experiencia para la evaluación sonográfica detallada y ecocardiográfica fetal en busca de la caracterización exacta, primero del subtipo de síndrome de heterotaxia y posteriormente la descripción exacta de las anomalías. Casi siempre es imposible establecer el subtipo de síndrome de heterotaxia (dextroisomerismo o levoisomerismo), pues estas alteraciones se superponen en un alto porcentaje de los casos; sin embargo, es más importante aún la caracterización exacta de las alteraciones individuales en el feto. Esto es particularmente cierto en cuanto a la anatomía cardíaca y, sobre todo, del sistema venoso pulmonar donde, por las características del flujo (solo 10% del gasto cardíaco comparado con la vida posnatal) y de la onda de velocidad de las venas pulmonares, es muy difícil observar sus conexiones hacia la aurícula. Esta evaluación es importante al momento de la asesoría de la pareja y de la planeación del tratamiento neonatal.

Es incierta la ventaja y la trascendencia del diagnóstico prenatal en la supervivencia y pronóstico de los fetos con heterotaxia, pues en la bibliografía se ha evaluado el resultado sin tomar en cuenta el diagnóstico prenatal; sin embargo, es indiscutible que el diagnóstico prenatal y la caracterización exacta de las anomalías en el feto (sobre todo las de alto riesgo como la conexión



anómala total de las venas pulmonares) ayuda a planear mejor la estrategia de tratamiento y evaluación subespecializada en el periodo neonatal, además de la adecuada asesoría de la pareja.

Es importante y necesario efectuar protocolos de evaluación y detección de este tipo de anomalías en las unidades donde se realiza diagnóstico prenatal o sonografía prenatal mediante la aplicación de lineamientos para la evaluación cardiaca fetal básica y extendida.¹³ Al respecto, en una serie de casos de una unidad de medicina fetal se confirmó el diagnóstico prenatal del tipo de cardiopatía congénita en 68% de los casos durante la evaluación posnatal mediante la búsqueda de la imagen de cuatro cámaras, además de la evaluación de la vía de salida de la aorta y de la arteria pulmonar.¹⁵ La ejecución de estrategias similares en las unidades de primer o segundo nivel, donde se realiza sonografía prenatal, podría incrementar la tasa de detección de cardiopatías congénitas y alteraciones patológicas raras, como la heterotaxia.

REFERENCIAS

- Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, et al. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. 1st ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1988.
- Mayo CW, Rice RG. *Situs inversus totalis*: Statistical review of data on seventy six cases, special reference to diseases of the biliary tract. Arch Surg 1949;58:724-730.
- Sadler TW. Third Week of development: Trilaminar germ Disc En: Sadler TW. Ed. Langman's medical embryology. 11th ed. Philadelphia: Lipincot Williams & Wilkins, 2010;65-86.
- Lin AE, Ticho BS, Houde K, Westgate MN, et al. Heterotaxy: associated conditions and hospital-based prevalence in newborns. Genet Med 2000;23:157-172.
- Stewart PA, Becker AE, Wladimiroff JW, Essed CE. Left atrial isomerism associated with asplenia: prenatal echocardiographic detection of complex congenital cardiac malformations. J Am Coll Cardiol 1984;4:1015-1020.
- Cohen MS. Clarifying anatomical complexity: diagnosing heterotaxy syndrome in the fetus. Prog Ped Cardiol 2006;22:61-70.
- Yoo SJ, Friedberg MK, Jaeggi E. Abnormal visceral and atrial situs and congenital heart disease. En: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U, eds. Fetal cardiology: embryology, genetics, physiology, echocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac diseases. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2009;347.
- Gilljam T, McBrindle BW, Smallhorn JF, Williams WG, et al. Outcomes of left atrial isomerism over a 28-year period at a single institution. J Am Coll Cardiol 2000;36:908-916.
- Gayer G, Hertz M, Strauss S, Zissin R. Congenital anomalies of the spleen. Semin Ultrasound CT MRI 2006;27:358-369.
- Anderson RH, Webb S, Brown NA. Defective lateralization in children with congenitally malformed hearts. Cardiol Young 1998;8:512-531.
- Baschat AA, Gembruch U, Knopfle G, Hansmann M. First-trimester fetal heart block: A marker for cardiac anomaly. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:311-314.
- Van Praagh R. Segmental approach to diagnosis. In: Fyler DC, Ed. Nadas' pediatric cardiology. 2nd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1992;27-35.
- The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the "basic" and "extended basic" cardiac scan Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:107-113.
- Hashmi A, Abu-Sulaiman R, McBrindle BW. Management and outcomes of right atrial isomerism: a 26-year experience. J Am Coll Cardiol 1998;31:1120-1126.
- Velazquez TB, Gallardo GJM, Acevedo GS, Guzmán HME. Abordaje diagnóstico de la cardiopatía fetal en el Instituto Nacional de Perinatología. Ginecol Obstet Mex 2008;768:431-439.