

*Case report*

## Síndrome Ivemark: Relato de Caso

SAMARA MACIEL DA SILVA

Residente do Programa de Pediatria da Universidade Federal do Amazonas – UFAM

SILVIA HELENA CASSUPÁ

Residente do Programa de Pediatria da Universidade Federal do Amazonas – UFAM

LUCIANA GONÇALVES SIQUEIRA

Hematologista Pediátrica e Pós-graduanda em Terapia Intensiva Pediátrica e neonatal  
da AMIB/UNIREDENTOR

### Abstract

*Ivemark syndrome or right atrial isomerism is a rare syndrome of asplenia / hyposplenia / polysplenia with malformation of the heart and abnormal arrangement of the internal organs of the chest and abdomen and is classified as a heterotaxy disorder. Here we describe the case of a three-day-old child diagnosed with complex congenital heart disease, cardiogenic shock and fetal hydrops.*

### Resumo:

*A síndrome de Ivemark ou isomerismo atrial direito é uma síndrome rara de asplenia / hiposplenia / polisplenia com malformação do coração e arranjo anormal dos órgãos internos do tórax e abdome e é classificada em desordem heterotaxia. Descrevemos aqui o caso de uma criança de três dias de nascido diagnosticado com cardiopatia congênita complexa, choque cardiogênico e hidropsia fetal.*

**Palavra-chave:** Síndrome de Ivemark, Cardiopatia congênita complexa, Choque cardiogênico.

## INTRODUÇÃO

As anomalias de situs ou heterotaxia consistem em múltiplas alterações na morfologia, disposição e função de órgãos e vasos do tórax e abdome, ocorrendo ao longo da orientação do eixo esquerdo-direito do corpo durante a terceira semana de desenvolvimento embrionário e não apresenta um conjunto fixo de características presentes em todos os casos (Jimenez et al., 2019). É um distúrbio primário que pode ser dividido em: lateral esquerdo,

bilateral também conhecido como síndrome da poliesplenia e lateralidade direita ou síndrome da asplenia denominado também de síndrome de Ivemark (Ximena et al., 2017).

Existem três padrões de herança para a síndrome: autossômico recessivo, que parece ser o mais comum; autossômico dominante, mais raro e ligado ao X, que é muito raro. Acredita-se que os genes responsáveis pela lateralidade esquerda-direita e síndrome da heterotaxia incluem o ZIC3, PITX2, LEFTY2. A maioria dos casos pode ocorrer ao acaso, indicando que múltiplos fatores, como genéticos e ambientais podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento do transtorno (Jacobs et al., 2007).

A síndrome de Ivemark é uma desordem embriológica rara que afeta vários órgãos do corpo, resultante da falha no desenvolvimento com assimetria de órgãos esquerda-direita. Foi descrita pela primeira vez pelo pediatra sueco Ivemark em 1955 (Chen et al., 2000). Geralmente está associada ao subdesenvolvimento do baço, malformações do coração e disposição anormal dos órgãos internos do tórax e abdome. Os sintomas podem variar muito, dependendo das anormalidades específicas presentes (Jain et al., 2018). Essa síndrome costuma causar complicações com risco de vida durante a infância ou diagnóstico tardio. A causa exata da síndrome de Ivemark não é conhecida. O prognóstico depende da expressividade variável das manifestações clínicas, bem como do atendimento médico precoce. A incidência desta síndrome é estimada em 1 em 10.000 – 1 em 40.000 (Ramamoorthi, 2021). Essa condição raramente é vista em adultos ou passa despercebido, porque a maioria das crianças não sobrevive além do primeiro ano de vida (Hrusca et al., 2015).

Em Manaus não há relatos na literatura revisada sobre a incidência da doença. Este estudo foi conduzido com o objetivo de relatar um caso de cardiopatia congênita complexa e situs inversus como expressão pré-natal da Síndrome de Ivemark.

## **METODOLOGIA:**

Relato de caso de paciente diagnosticada com múltiplas malformações, derrame pleural e cardiopatia complexa confirmada pela ecografia. Atendida e amparada em uma maternidade do estado do Amazonas. O traçado metodológico definido foi o desenvolvimento de um estudo descritivo utilizando material bibliográfico publicado nos últimos anos, pesquisados durante o período de setembro de 2021 a fevereiro de 2022, além de manuais e diretrizes prescritos por órgãos e instituições responsáveis para devida abordagem médica.

## **OBJETIVO:**

O objetivo geral do estudo foi relatar um caso de paciente com síndrome de Ivemark e suas complicações, atendida na cidade de Manaus-AM, região Norte do Brasil.

## **RELATO DE CASO**

Uma criança do sexo feminino de três dias de nascido, pertencente ao município de Manaus, Amazonas. Mãe de 33 anos, casamento não consanguíneo, com três filhos nascidos vivos, apenas uma perda gestacional, cujos antecedentes constam na história pré-natal: gravidez sem complicações e na ultrassonografia obstétrica foi observado feto com *situs inversus* abdominal, síndrome da hipoplasia do coração esquerdo, desvio do mediastino, hidrotórax bilateral, ascite e derrame pericárdico. Nascida de parto cesáreo com 37 semanas de gestação, amniorrexe prematura, sofrimento fetal agudo, peso 4475 g, apgar no 1º minuto, 5 e no 5º minuto, 7, cianótica, hipotônica, com frequência cardíaca acima de 100 batimentos por minutos, mantendo apnéia, realizado ventilação por pressão positiva com 2 ciclos, seguida de intubação orotraqueal, acoplado em prótese ventilatória, com edema grave, internada na unidade de terapia intensiva para acompanhamento do caso. Não havia dismorfismo facial, fontanelas anteriores e posteriores estavam bem abertas. O ecocardiograma mostrou isomerismo atrial direito com átrio único, tronco arterial comum, ventrículo esquerdo (VE) hipoplásico com atresia mitral, hipertrofia ventricular direita moderada, aorta abdominal com fluxo normal, arco aórtico livre à direita da coluna vertebral, canal arterial patente (PCA) para artéria pulmonar esquerda sem shunt, ambos os ramos pulmonares originam-se da face posterior do tronco arterial comum próximos um do outro (APD/APE, 5 mm), refluxo tricúspide moderado (PSAP-70 mmHg), pericárdio com folhetos normais, líquido de volume normal e fisiológico. A ultrassonografia de abdome revelou localização mediana do fígado, asplenia, ausência de líquido livre de cavidade abdominal, enquanto outros órgãos pareciam normais.

Na unidade de terapia intensiva, foi realizado drenagem de líquido pleural, instalado dreno torácico bilateral, acesso venoso profundo, com criança em estado gravíssimo, hidrópico com cardiopatia congênita complexa, associada a síndrome congênita. Em uso de droga vasoativa (dobutamina), sendo necessário trocar para noradrenalina, por causa da hipertensão e bradicardia. Evoluiu com parada cardiorrespiratória, sem respostas as manobras de reanimação. Tendo em conta todos os defeitos congênitos, concluiu-se o diagnóstico definitivo: Síndrome de Ivemark. A criança apresentou complicações graves de órgãos e sistemas, o que levou a óbito.

## DISCUSSÃO

A síndrome de Ivemark é uma condição rara com envolvimento multissistêmico. Junto com a ampla categoria de defeitos ambíguos do *situs*, são dedifíceis diagnósticos por causa da sua anatomia variada e confusa, que compreende muitas malformações. Essa síndrome caracterizada pela asplenia, hipoplasia ou poliesplenia, anomalias cardíacas complexas e defeitos extra cardíacos nos pulmões, ductos biliares intra-hepáticos, má rotação intestinal, duplicidade do útero e da vagina, podendo também estar associada a dismorfismos faciais e deficiência cognitiva. Especificamente a síndrome de Ivemark é determinada pela asplenia e pela alta taxa de mortalidade em lactentes, em razão de ter uma maior associação com cardiopatias congênitas e diminuição da imunidade, sendo rara em adultos (Jimenez et al., 2019). O presente caso, cursa com asplenia, cardiopatia congênita e anomalias vasculares, assim como *situs inversus*. Evidências de estudos em humanos e em modelos animais sugerem heterogeneidade causal, indicando que seja uma herança autossômica recessiva (Hrusca et al., 2015; Jain et al., 2018), e essa casualidade corrobora com os dados do presente trabalho em que não há história familiar.

Qualquer combinação de posição anormal das vísceras abdominais e torácicas ou anomalias vasculares dos grandes vasos deve levantar a suspeita de síndrome de Ivemark (Ramamoorthi, 2021). Aqui relatamos um caso de um recém-nascido de 3 dias de nascido com isomerismo atrial direito com átrio único, tronco arterial comum, ventrículo esquerdo hipoplásico com atresia mitral, hipertrofia ventricular direita moderada, aorta abdominal com fluxo normal, arco aórtico livre à direita da coluna vertebral, canal arterial patente para artéria pulmonar esquerda sem shunt, localização mediana do fígado, asplenia e anomalias da veia cava. Defeitos de lateralização como *situs inversus*, asplenia ou poliesplenia devido ao desenvolvimento defeituoso do eixo esquerdo-direito são considerados defeitos do campo de desenvolvimento primário. Portanto, malformações adicionais nessa síndrome podem ser defeitos sincrônicos no campo de desenvolvimento primário, em vez de malformações causalmente independentes. Afeta principalmente o sexo masculino, ea sua principal manifestação é a cardiopatia cianótica e os pacientes são imunocomprometidos em função da ausência do baço (Hrusca et al., 2015).

Kumar e colaboradores (2016) descreveram um caso de isomeria direita que se manifestou aos 5 meses de idade com cardiopatia acianótica, no qual foi observado defeitos tanto septo ventricular perimembranoso como septo atrioventricular total, com via de saída do ventrículo direito e esquerdo normais.

Jain e colaboradores (2018) apresentaram o caso de uma criança do sexo feminino de um mês e meio com isomerismo direito. Não havia obstrução

da via de saída pulmonar. Ao contrário, as artérias pulmonares principais e os ramos das artérias pulmonares estavam dilatados. Os outros achados cardíacos, como o átrio comum, anomalia importante da válvula atrioventriculares, ventrículo único ou hipoplasia ventricular, conexão ventrículo-arterial anormal e ausência de obstrução do fluxo aórtico estavam de acordo com a síndrome de Ivemark. A lactente com isomeria direita tinha desconforto respiratório grave e cianose resultantes de uma conexão anômala das veias pulmonares obstruídas, como visto em nosso caso. Licourt e colaboradores (2019) relataram um caso de heterotaxia com isomeria direita de um menino de 15 meses que realizou ecocardiograma fetal na 28ª semana de desenvolvimento fetal, mostrando coração esquerdo com eixo maior que 65mm. Com aumento das cavidades direitas, ao nível da valva aórtica uma ligeira diminuição do seu calibre, situs inversus, interrupção da veia cava inferior e continuação com veia ázigos e estenose valvar aórtica. Na ultrassonografia abdominal o baço não estava definido, o rim direito estava mal rotacionado e havia também uma má rotação intestinal. A síndrome de Ivemark foi concluída como um diagnóstico definitivo.

É difícil determinar com exatidão a incidência de isomerismo em consequência da subestimação da incidência e prevalência. Provavelmente a maior parte dos casos de isomeria direita é identificada na infância devido à presença de formas graves de cardiopatia cianótica. A penetrância incompleta do gene e a expressividade variável da síndrome têm sido relatadas como fenômenos biológicos, que variam desde formas leves até a expressão grave da doença (Gort&Cayetano 2016), sendo este último fenômeno presente nesse caso.

Nenhum fator etiológico isolado parece ser responsável pelo desenvolvimento de lateralização anormal e isomerismo. Estudos indicam para uma etiologia genética devido a mutações no gene que codifica a conexina 43 (CX 43). Progressos significativos foram realizados na compreensão das prováveis vias moleculares ligadas a *situs inversus* como manifestação clínica da síndrome, indicando que a mutação que afeta os genes CCDC11 e DNAH11 se encontra vinculada a defeitos de lateralidade autossômica recessiva de fenótipo variado. Ainda, mutações no gene da família TGF- $\beta$  e no fator de transcrição HNF-3 $\beta$  apontaram ter um possível papel no processo. O ZIC3 também pode ter uma influência na regulação direta do desenvolvimento cardíaco e na manutenção da pluripotencialidade em células-tronco embrionárias. Foi encontrada uma acentuada variação fenotípica em homens com heterotaxia ligada ao X associada a mutações no ZIC3 (Masiwal et al., 2016; Reales et al., 2017; Jain et al., 2018).

O diagnóstico é definido utilizando o método clínico, exames de imagem e eletrocardiográficos que incluem radiografia simples de tórax, ultrassonografia, tomografia axial computadorizada e ressonância magnética para avaliar a condição dos órgãos e suas estruturas (Licourt et al., 2019). A

ultrasonografía pré-natal certifica a relevância do diagnóstico prévio para a intervenção nesses tipos de patologias congênicas correlacionadas, como ocorreu no relato deste estudo.

## CONCLUSÕES

As malformações cardíacas congênicas, a asplenia e os distúrbios de posição dos órgãos internos torácicos e/ou abdominais constituem manifestações cardinais dos distúrbios da heterotaxia e manifestam a expressão da Síndrome de Ivemark. É possível fazer um diagnóstico precoce dos sinais que envolve os órgãos internos como o sistema cardiovascular, fígado, baço, na fase pré-natal por meio de estudos de imagem e diagnosticados principalmente pela ultrasonografía, e ponderar se realmente é a Síndrome de Ivemark. Essa abordagem contribui para um aconselhamento genético apropriado, que possibilita direcionar as ações de forma multidisciplinar na fase neonatal e na infância, evitando possíveis complicações fatais e, portanto, obter como resultado um aumento da qualidade e expectativa de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, W.C *et al.* Mutation analysis of human LEFTY A and LEFTY B genes in children with Ivemark syndrome. In: **Acta Paediatr Taiwan**, v. 41, p. 259-262, 2000.
- FLORESCU, Roxana *et al.* Numerical abnormalities of the spleen: immunohematological and anatomic consequences. In: **Proc. Rom. Acad.**, v. 218, n.3, p.223-226, 2016.
- GORT, Hernández; CAYETANO, Choque. Situs inversus totalis en hospital boliviano español Patacamaya, Bolivia. In: **Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río**, v. 20, n. 3, p. 364-368, 2016.
- HRUSCA, Adrian *et al.* Síndrome de Ivemark. Informe de un caso. **Revista médica de Chile**, vol.143, n.3, p.383-386, 2015.
- JACOB, Jeffrey *et al.* The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. In: **Cardiology in the Young**, v. 17, n S4, p. 1-28, 2007.
- JAIN, Diptiet *al.* Syndrome of right isomerism: Ivemark syndrome. In: **Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences**, v. 23, n. 2, p. 92-94, 2018.
- JIMENEZ, Sofia *et al.* Heterotaxia - Situs ambiguo, síndrome de Ivemark o síndrome de asplenia-poliesplenia. In: **Revista Clínica de la Escuela de Medicina**, v. 9, n. 2, p. 70-76, 2019.
- KUMAR, Santochet *et al.* A rare case of situs ambiguous anomaly with right side disomerism and ventricular septal defect. In: **Imp J Interdiscip Res**, v. 2, p.1282-3, 2016.
- LICOURT, Melissa *et al.* Cardiopatía congénita y situs inverso como expresión prenatal del síndrome Ivemark. In: **Universidad Médica Pinaréña**, v. 15, n. 1, p. 148-153, 2019.
- MASIWAL, Pushpa *et al.* Ivemark Syndrome. In: **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 64, p. 73-75, 2016.
- RAMAMOORTHY, M.R. Lenin. A rare case of complex cyanotic heart disease - Ivemark Syndrome. In: **University Journal of Medicine and Medical Specialities**, v. 7, n.1, p.1-3, 2021.
- REALES, Vicente *et al.* Situs inversus totalis: revisión de tema con aproximación a la Genética y reporte de casos. In: **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 24, n.1, p. 40-47, 2017.
- XIMENA, Soria *et al.* Isomerismo derecho (síndrome de Ivemark): presentación de un caso. In: **Rev. ecuac. pediatr**, v. 12, n.2, p. 14-16, 2017.