



## **GENÉTICA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (Dr. Sebastián Menazzi)**

Las cardiopatías son la anomalía congénita más frecuente en Argentina, con una prevalencia anual de 1% de los nacimientos, y de 0,1% para las formas graves. Se estima que 50% de los casos requieren cirugía en el primer año de vida, y dos tercios son solucionables si se diagnostican y tratan adecuadamente. Es fundamental el trabajo conjunto entre los equipos de diagnóstico prenatal, neonatología, cardiología infantil, cirugía cardiovascular y genética, además del apoyo de las autoridades y las redes de derivación de pacientes, con el fin de atenuar el impacto de estas anomalías. El ecocardiograma fetal continúa siendo la herramienta más sensible para la identificación de cardiopatías congénitas (CC) en el periodo prenatal, dado que permite el diagnóstico y la derivación a centros de mayor complejidad para adecuar el seguimiento de los casos graves.

Es importante distinguir aquellos cuadros aislados, en los que la CC es la única anomalía congénita, de aquellos que aparecen en el contexto de otras malformaciones o dismorfias en el neonato (25 a 40% de los casos). En esta situación es necesario evaluar la posibilidad de que se trate de un síndrome genético, por lo que se recomienda la valoración por un especialista en el tema. Además de aisladas o sindrómicas, también es posible clasificar las CC en simples, principalmente defectos del cierre de estructuras necesarias para la circulación intrauterina de la sangre del feto (diferente de la posnatal por la oxigenación derivada del cordón umbilical, y no de los pulmones), y complejas, en las que se combinan diversos mecanismos y secuencias malformativas.

Existen diversas causas de CC, que incluyen las formas multifactoriales, las cromosómicas y las monogénicas. Las cardiopatías más frecuentes y leves, incluyendo la comunicación interauricular y la interventricular, suelen ser cuadros multifactoriales en los que se combinan variantes genéticas de predisposición con factores ambientales. La prematuridad, la diabetes gestacional, la exposición prenatal a alcohol, humo de tabaco, ciertos fármacos o la infección por rubéola, las condiciones socioeconómicas adversas y la falta de suplementación con ácido fólico por parte de la mujer gestante en el primer trimestre, se han relacionado con mayor riesgo de CC. Este tipo de trastornos suele ser aislado, y puede no haber antecedentes familiares (formas esporádicas).

Una causa frecuente de CC que se debe diagnosticar tempranamente por sus implicancias sobre el seguimiento y el tratamiento son las anomalías cromosómicas, que representan del 9 al 18% de los casos (y a su vez 30% de los niños con alguna cromosomopatía presentan CC). El síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente en la especie humana, con una prevalencia al nacimiento de 1 cada 650 nacidos vivos (1 cada 550 en Argentina). Se estima que 40 a 60% de los niños con este síndrome presentan CC, de las cuales casi 50% son defectos en el canal auriculoventricular. El síndrome se produce por la presencia de un cromosoma adicional del par 21, lo cual suele ocurrir de manera esporádica, y por lo tanto con bajo riesgo de recurrencia, para la descendencia de los padres con un niño afectado. El diagnóstico es eminentemente clínico al momento del nacimiento, pero mediante el estudio cromosómico es posible descartar mecanismos menos frecuentes que puedan implicar mayor probabilidad de que se repita en la familia. Otro cuadro relacionado con anomalías cromosómicas numéricas es el síndrome de Turner, con una prevalencia de 1 cada 2500 mujeres nacidas vivas, en el cual existe un único cromosoma X en el par sexual (45 cromosomas en total) o bien anomalías estructurales que lo comprometen. En el síndrome de

Turner las CC son eventos frecuentes (hasta 35% de los casos), especialmente la coartación de aorta, y se debe sospechar en niñas nacidas con edema considerable de manos y pies, piel redundante en la nuca y cuello corto, entre otras dismorfias (si bien el cuadro puede ser menos evidente). En el diagnóstico prenatal de este síndrome suele observarse edema subcutáneo (translucencia nucal aumentada, higroma quístico o incluso hídrops fetal), y representa una causa frecuente de abortos espontáneos. Otra anomalía cromosómica numérica de los pares sexuales relacionada con alto riesgo de CC (hasta 50%), si bien son leves (principalmente ductus arterioso y comunicación interauricular) es el síndrome de Klinefelter, niños con cariotipo 47,XXY cuyo principal compromiso posnatal es un inadecuado desarrollo de la función reproductiva.

Otras anomalías numéricas de los cromosomas asociadas con CC graves son el síndrome de Edwards (trisomía 18) y el síndrome de Patau (trisomía 13). La prevalencia de la trisomía 18 es de 1 cada 5000 nacidos (en Argentina se registran unos 50 casos por año), y es un trastorno grave con alta mortalidad posnatal, dado que se asocia con restricción del crecimiento intrauterino y anomalías renales y cerebrales importantes. La trisomía 13 se identifica en 1 cada 12000 nacidos vivos, y su pronóstico también es grave, puesto que suele relacionarse con malformaciones graves del sistema nervioso (especialmente holoprosencefalia), fisura labiopalatina y polidactilia. En estos últimos dos síndromes el riesgo de CC es de 90 a 100% (principalmente defectos septales) y 80% (alta incidencia de defecto de heterotaxias), respectivamente. La mayoría de los casos de estas trisomías son esporádicos, con bajo riesgo de recurrencia familiar.

Además de las anomalías numéricas de los cromosomas, existen alteraciones estructurales que pueden asociarse con CC, aunque son menos frecuentes, como la delección del brazo corto del cromosoma 4 (síndrome de Wolf-Hirschhorn) o la del brazo corto del cromosoma 5 (síndrome de Cri du chat). El pronóstico en estos casos puede ser menos grave que para las trisomías 18 y 13, y se asocian con diversas dismorfias específicas. En estos casos la confirmación citogenética del cuadro requiere el análisis del cariotipo de los padres, dado que la causa puede ser el desbalance de una anomalía cromosómica presente en alguno de ellos.

Los síndromes de microdelecciones, identificados con mayor frecuencia en la actualidad debido al advenimiento de tecnologías como el microarray cromosómico (capaz de detectar desbalances por debajo del límite de resolución del ojo humano al microscopio o la técnica de FISH), son otra causa frecuente de CC, dado que representan entre 10% y 20% de los casos. En estos cuadros hay información genética faltante o excesiva (delecciones o duplicaciones, respectivamente) que afecta múltiples genes; muchos constituyen síndromes genéticos ya conocidos pero otros están relacionados con regiones menos estudiadas del genoma. El síndrome de microdelección de la región 22q11.2 (velocardiofacial, o Di George) tiene una prevalencia de 1 cada 3000 a 4000 nacidos vivos, y hasta 75% de los casos cursan con CC; se estima que 0,5 a 1,9% de los casos de CC son causados por este síndrome. Se ha descrito una variabilidad importante en la expresión de este cuadro, desde individuos sanos con dismorfias mínimas hasta personas con discapacidad intelectual, fisura palatina, baja talla, inmunodeficiencia, hipocalcemia y múltiples dismorfias. Las CC más específicas de este síndrome, al punto que se debe sospechar al diagnóstico incluso en casos presuntamente aislados, son las conotruncales (como tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, doble salida del ventrículo derecho y tronco arterioso). La alta variabilidad que se observa en el fenotipo incluso dentro de la misma familia implica que es necesario hacer una valoración clínica exhaustiva (o incluso un estudio genético) de los padres del afectado, puesto que a diferencia de las anomalías cromosómicas numéricas y la mayoría de los casos de anomalías estructurales, en la delección 22q es factible identificar progenitores afectados (5 a 7% de los casos), y por consiguiente el riesgo de recurrencia es mayor (50% para cada embarazo). Los resultados quirúrgicos de los pacientes con tetralogía de Fallot en quienes la causa del cuadro es la microdelección 22q suelen ser peores, con mayores tiempos necesarios para la

recuperación cardiovascular, en comparación con los pacientes sin este síndrome que presentan la misma CC.

En el síndrome de Williams, microdelección de la región 7q11.23 que incluye el gen de la elastina, con una prevalencia de 1 cada 7500 a 10000 nacimientos, el riesgo de CC es de 50 a 85%. Además de dismorfias típicas del cuadro, baja talla, hipercalcemia y discapacidad intelectual sin compromiso del lenguaje, en este síndrome es frecuente detectar estenosis pulmonar o estenosis supraavalvular aórtica, o en otras regiones de la aorta o sus ramas. En el síndrome de delección 1p36, que se observa en 1 cada 5000 embarazos y suele presentar dismorfias características, el riesgo de CC es de 70%.

Además de las anomalías cromosómicas, existen múltiples ejemplos de síndromes monogénicos que cursan con CC. Representan hasta 12% de los casos y sólo 10% se deben a trastornos heredados de alguno de los padres, dado que en la mayoría de los casos son mutaciones nuevas (de novo). En el síndrome de Noonan, el Costello y el cardiofaciocutáneo hay alteraciones de la vía de la proteína RAS, que incluye los genes PTPN11 (responsable de 50% de los casos de Noonan), RAF1, SOS1 y KRAS, entre otros. Estos cuadros suelen cursar con baja talla, trastornos de la coagulación, anomalías renales y dismorfias, muchas veces sin discapacidad intelectual, y se observa frecuentemente la asociación con CC, especialmente estenosis valvular pulmonar. Los resultados de la valvuloplastia con balón en niños con síndrome de Noonan suelen ser peores que en pacientes sin el síndrome, con necesidad de reintervención en hasta 65% de los casos.

Otros síndromes conocidos que pueden cursar con CC son el de Alagille (que presenta anomalías vertebrales y oculares), el CHARGE (con coloboma ocular y anomalías genitales), las ciliopatías (grupo de síndromes que pueden cursar con heterotaxia, episodios respiratorios recurrentes y anomalías sensoriales, del bazo o del tracto gastrointestinal), el síndrome de Kabuki (con dismorfias características, hipoacusia y baja talla), el de Cornelia De Lange (con baja talla, dismorfias múltiples y anomalías digitales) o el Holt-Oram (que asocia anomalías digitales).

Las mutaciones en genes como TBX5, GATA4 y NKX2.5 se han identificado como responsables de casos familiares (mendelianos) de CC aisladas, no sindrómicas. Generalmente se trata de genes relacionados con procesos importantes del desarrollo cardíaco, incluyendo la remodelación de la cromatina, la función ciliar, la señalización por NOTCH y la función del sarcómero. Ciertos genes relacionados con miocardiopatías también se han asociado con el riesgo de aparición de CC: MYH7, MYH6 y ACTC1, entre otros. A la fecha se han descrito más de 200 genes relacionados con cardiopatías congénitas en los seres humanos. Del total de CC aisladas, hasta 10% serían secundarias a mutaciones de novo en alguno de estos genes presentes en el niño.

## Conclusiones

Existen múltiples causas descritas de CC, desde fenómenos multifactoriales hasta trastornos cromosómicos o monogénicos. Lamentablemente, por el momento más de 60% de los casos de CC no cuentan con diagnóstico etiológico claro, por lo que muchos de ellos se atribuyen a fenómenos multifactoriales. Es importante diagnosticar lo antes posible la etiología de cada caso, puesto que en ocasiones puede implicar la necesidad de seguimiento o tratamientos diferentes (especialmente en casos sindrómicos que puedan cursar con otras anomalías congénitas) y para completar el asesoramiento genético en forma adecuada. Este proceso implica informar a la familia sobre el diagnóstico, el pronóstico, el riesgo de recurrencia para futuros embarazos y los métodos disponibles para reducir estos riesgos. Se debe tener en cuenta que muchas veces la variabilidad en la expresión de los síndromes genéticos relacionados con CC es importante, por lo que padres aparentemente sanos podrían presentar la anomalía genética y estar en riesgo de que un nuevo hijo sea afectado.