

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume 72

Suplemento
Supplement 1

Enero-Marzo
January-March 2002

Artículo:

Síndromes y cardiopatías congénitas en el adulto

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Síndromes y cardiopatías congénitas en el adulto

Juan Calderón Colmenero*

Resumen

Las cardiopatías congénitas son las malformaciones más frecuentes y constituyen un grupo heterogéneo con una amplia variedad de causas bien conocidas y otras aún no precisadas. Algunos defectos cardíacos aislados son causados por mutaciones génicas únicas como en el síndrome de Williams o son secundarias a teratógenos conocidos. El avance en el manejo de las cardiopatías ha dado como resultado una disminución en la mortalidad y una mejor calidad de vida. La cardiología se ha visto enriquecida con los descubrimientos de genética y biología molecular que están permitiendo comprender los mecanismos específicos subyacentes y contar con pruebas diagnósticas para la detección de alteraciones moleculares. Dentro de las malformaciones cardíacas que están recibiendo mayor atención son: las del tipo troncoconal, no sólo por su frecuencia sino por la demostración de una microdeleción en el cromosoma 22(22q11) presente tanto en el síndrome de DiGeorge como en el velocardiofacial. Sus aspectos más sobresalientes son: la presencia de cardiopatía en el 75% de ellos del tipo de la tetralogía de Fallot o atresia pulmonar con comunicación interventricular, interrupción del arco aórtico tipo B y tronco arterioso común; se asocian a anomalías del paladar, alteración en la forma e implantación de pabellones auriculares, puente nasal aplanado y a trastornos en el lenguaje, entre otros. El diagnóstico se establece mediante el estudio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH). Otro síndrome que también ha recibido una gran atención es el de Williams-Beuren en el que se encuentra una facies característica, estenosis supravalvular aórtica, retraso mental e hipercalcemia y se ha demostrado microdeleción en el cromosoma 7(7q11.23) que tiene como función codificar la tropoelastina, precursor de la elastina y que condiciona una arteriopatía por elastina en cualquier arteria de la economía.

Palabras clave: Cardiopatía congénita en adulto. Síndromes. Genética médica.
Key words: Congenital heart defects in adults. Medical genetics. Syndromes.

Summary

SYNDROMES AND CONGENITAL HEART DISEASES IN THE ADULT

Among congenital defects the most common are the congenital heart defects, which constitute a heterogeneous group with a multifactor etiology. A single gene mutation has been identified in some of them, such as in Williams's syndrome, or they can be due to teratogenic agents. The advance in diagnosis and treatment of congenital heart defects has become very important because mortality has diminished and patients live longer and better, reaching adult hood. Molecular biology offers now opportunities understand the cause of many genetic diseases thanks to molecular studies of chromosomes. Conotruncal malformations are known to be caused by a microdeletion in chromosome 22(22q11), this mutation is also responsible for the DiGeorge and cardiovelofacial syndromes, the most relevant aspects are: congenital heart disease, which is present in 75% of the cases, the leading disorder is Fallot's tetralogy with pulmonary atresia, in second place is interruption of the aortic arch type B, followed by common truncus arteriosus. These patients have other phenotypic features, such as high palate, speech problems, malimplantation of ears, and protuberant nose tip, among others. Diagnosis is made with the FISH (fluorescent *in situ* hybridization) test that shows a microdeletion in chromosome 22 at the 11.2 region. Another syndrome that has received great attention is the Williams-Beuren syndrome, which courses with mental retardation, hypercalcemia, characteristic facies, and supravalvular aortic and pulmonary stenosis. To day, it is known that its cause is a deletion in chromosome 7(7q11.23), which affects elastin region, in consequence, affecting the vessels.

* Servicio Cardiología Pediátrica.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).

De todas las malformaciones congénitas las más frecuentes son las cardiopatías congénitas que representan cerca del 30% de todas ellas. La incidencia se calcula con relación al número total de nacidos en un determinado periodo y los reportes van desde el de Nueva Inglaterra, en Estados Unidos de Norteamérica, donde la prevalencia fue de 2.1 hasta 12, por mil nacidos vivos, en Florencia, Italia. Las malformaciones cardiovasculares congénitas constituyen un grupo heterogéneo con una amplia variedad de causas bien conocidas y otras aún no precisadas. El que se pueda establecer la etiología y un diagnóstico preciso permite con una mayor exactitud determinar el pronóstico y estimar el riesgo de recurrencia. La mayoría de los defectos congénitos cardíacos tienen su origen prenatal y pueden ser resultado de malformación, consecuencia de un desarrollo anormal o secundario a una interrupción del desarrollo.¹ Algunos defectos cardíacos aislados son causados por mutaciones génicas únicas, ejemplo de ello es el síndrome de Williams donde hay una mutación en el gen de la elastina o secundario a teratógenos conocidos como el litio, pero muchas veces no se cuenta con una causa definida y se habla de etiología multifactorial, es decir factores tanto genéticos como ambientales.

Hay un número de agentes capaces de ocasionar alteraciones del desarrollo prenatal del aparato cardiovascular. Se clasifican en agentes químicos, físicos, farmacológicos, infecciosos y metabólicos. Estos agentes teratógenos inciden en períodos críticos en los que anomalías cardíacas se desarrollan con mayor frecuencia.² Entre los agentes teratógenos se mencionan algunos como: alcohol que puede condicionar tetralogía de Fallot, coartación aórtica y comunicación interventricular; ácido retinoico, malformaciones troncoconcales: atresia pulmonar con CIV, tronco arterioso común, interrupción del arco aórtico; litio: anomalía de Ebstein.

En los últimos 50 años se ha avanzado de manera notoria en el manejo de las cardiopatías, situación que ha permitido disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Sin embargo, muchas veces se carece de tratamientos específicos dirigidos a la etiología, situación que es reflejo del escaso conocimiento sobre los mecanismos responsables de estas alteraciones.³ La biología molecular ha abierto una área con gran potencial que está permitiendo comprender esos mecanismos especí-

ficos subyacentes. La información genética transmite los caracteres morfológicos y funcionales a la descendencia y permite la producción de moléculas complejas como las proteínas. El genotipo es una secuencia de ADN determinado que constituye un gen y cuya expresión determina el fenotipo. Existen formas alternas de genotipo que son mutaciones. El principio de la segregación independiente de Mendel establece que cada gameto recibe uno de los dos alelos posibles, materno y paterno, sin que exista ningún mecanismo de selección por parte de la gónada.⁴ Así se puede portar el alelo normal de la fibrilina 1 y otro alelo con la mutación que estarán distribuidos en forma aleatoria durante la formación de espermatozoides, el alelo mutante del gen de la fibrilina 1 produce el síndrome de Marfan, en esta entidad la herencia de un solo alelo mutado es suficiente para que la enfermedad se manifieste.⁵ El otro principio de Mendel conocido como de distribución independiente establece que los alelos de dos genes aunque estén localizados en el mismo cromosoma se pueden repartir de forma independiente en los gametos resultantes, situación que se observa en el síndrome de DiGeorge cuya alteración se encuentra en el brazo largo del cromosoma 22 y que se caracteriza por malformaciones cardiovasculares de tipo troncoconal, inmunodeficiencia secundaria a hipoplasia tímica y que se asocia también, a hipoplasia de tiroides y paratiroides, en ese mismo cromosoma se codifica una fracción microsomal involucrada en el metabolismo de los medicamentos betabloqueadores y que puede ocasionar que los pacientes afectados sean hipersensibles o resistentes a este tipo de medicamentos. Por lo anterior, podrá haber en una familia un paciente afectado con el síndrome de DiGeorge y otros con respuestas variables a los medicamentos betabloqueadores.

La descripción inicial donde se habla de la participación de los genes en la herencia y las enfermedades fue realizada por Garrod y Bateson en 1902,⁶ quienes describieron una familia con alcaptonuria, enfermedad donde existe una alteración en el metabolismo de la fenilalanina y que se caracteriza por artritis, ocronosis y alteración precoz de las arterias coronarias y acuñaron el término, aún en boga, de errores innatos del metabolismo. Tjio y Levan en 1956 determinan el número de cromosomas en el hombre y tres años después Lejeune y colaboradores encuentran que el síndrome de Down está causado por

una trisomía.³ De manera cada vez más acelerada se fueron acumulando conocimientos y técnicas que permitieron vislumbrar la posibilidad de establecer la secuencia completa del genoma humano y ubicar los 70,000 genes de nuestra especie. Desde el punto de vista genético se pueden establecer los siguientes grupos: Alteraciones monogénicas; cromosomopatías, enfermedades mitocondriales y enfermedades poligénicas o multifactoriales. En el primer grupo dentro de los que afectan al sistema cardiovascular destacan los síndromes de: Noonan, Holt Oram, QT prolongado, Marfan, Ehlers-Danlos I, III y IV, Williams y Leopard. En el grupo de las cromosomopatías, donde hay una alteración en el número de cromosomas o en su estructura son alteraciones, en general, con poca expectancia de vida y que cursan con diversas cardiopatías. Se hace mención al síndrome de Down, el más frecuente, Edwards (trisomía 18) y Patau (trisomía 13) y por último al síndrome de Turner (45XO) asociada a coartación aórtica y estenosis pulmonar.^{7,8} Las enfermedades mitocondriales son entidades de rara presentación que producen alteraciones en el metabolismo aeróbico y que pueden afectar el corazón como el síndrome MELAS en que existe miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y miocardiopatía y el de Kearns-Sayre en que además existe oftalmoplejía, retinopatía y trastornos en la conducción cardiaca.⁹ En el grupo de enfermedades poligénicas o multifactoriales se engloban muchas de las cardiopatías congénitas aisladas. Han sido propuestos por Clark¹⁰ seis mecanismos del desarrollo embrionario que pueden explicar a las cardiopatías congénitas: a): flujo sanguíneo anormal intracardíaco, situación donde debido a un aumento o una reducción del flujo cardíaco fetal a través de un orificio valvular o de una derivación fetal fisiológica, se considera que este mecanismo explica la hipoplasia del ventrículo izquierdo al haber una reducción significativa del flujo a través de la válvula mitral durante época fetal, situación que puede ser reproducida con el cierre parcial del foramen oval. b): migración anormal del tejido ectomesenquimal; c): crecimiento anormal localizado (apoptosis); d): anormalidad de la matriz extracelular, que da lugar a las comunicaciones interventriculares; e): defectos de los cojinetes endocárdicos y f): defectos de la formación del tubo cardíaco. El riesgo de recurrencia de una malformación congénita cardíaca se basa en la frecuencia de malformaciones presen-

tes en los parientes de los pacientes afectados y así, el riesgo de recurrencia es mayor en familias con más de un miembro afectado, si es un familiar de primer grado y si se presenta en familiares de género menos susceptible, con base a lo anterior Nora y Nora dividieron a las familias en tres tipos de riesgo: bajo, intermedio y elevado.¹¹ El grupo de malformaciones cono-troncales ha recibido una amplia atención no sólo por su frecuencia, representa alrededor del 50% de las cardiopatías del recién nacido sino por la demostración de una microdeleción en el cromosoma 22(22q11) presente en el síndrome de DiGeorge y en el velocardiofacial. La delección 22q11 es la más frecuente *de novo* y produce anomalías en el desarrollo cono-troncal. Los aspectos fenotípicos más sobresalientes en este síndrome son: las cardiopatías congénitas que se presentan en tres de cada cuatro pacientes siendo las más frecuentes: tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con comunicación interventricular, interrupción del arco aórtico tipo B y tronco común arterioso, el segundo aspecto fenotípico corresponde a las anomalías del paladar en cerca del 70%, con incompetencia velofaríngea, paladar hendido y voz nasal, el tercer aspecto es la facies con alteraciones de la implantación y forma de los pabellones auriculares con hélix sobreplegado o cuadrado, las orejas son protuberantes y puntiagudas y cuando son micróticas tienen hoyuelos preauriculares con meato auditivo externo angosto. La nariz con puente aplanado, alas nasales hipoplásicas con punta bulosa y por último dificultades en el lenguaje.¹²

El diagnóstico se establece mediante el estudio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH por sus siglas en inglés) y el cual se debe practicar en pacientes con alteraciones fenotípicas ya mencionadas y que cursen con anomalías cardíacas troncoconales. En aproximadamente 5% de los pacientes tienen estudios citogenéticos normales y pruebas de FISH negativas, lo que habla que puede haber algunas variantes aún por definir. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar la variedad de cardiopatías asociadas a esta microdeleción. La magnitud de la delección no se correlaciona con el fenotipo y se desconoce si el síndrome DiGeorge es producto de alteraciones de genes contiguos o si sólo un gen afectado es el responsable del grupo de anomalías. Otro síndrome que ha recibido una gran atención es el de Williams-Beuren que tiene cinco particularidades: facies característica, estenosis supravalvu-

lar aórtica y/o pulmonar, retraso mental de grado ligero a moderado, personalidad muy amigable e hipercalcemia.¹³ Se ha encontrado que su origen se explica por una microdeleción en el cromosoma 7(7q11.23) que tiene como función codificar a la tropoelastina que es un precursor de la elastina, situación que afecta a las grandes arterias que son las que contienen mayor cantidad de células de elastina dando lugar a la llamada arteriopatía por elastina y que puede ocasionar alteraciones en cualquier arteria de la economía.¹⁴ Así, la estenosis de las arterias coronarias se ha considerado que puede explicar la muerte súbita, situación que ha sido reportada en pacientes, en edad adulta, con este síndrome.¹⁵ La estenosis de arterias cerebrales puede facilitar la presencia de infartos cerebrales que son causas de morbi-mortalidad y también la hipertensión arterial es frecuente en pacientes adolescentes y adultos secundaria a estenosis renal.

Existen otros tipos de estenosis supravalvular aórtica, el primero con presentación familiar en pacientes sin fenotipo del síndrome de Williams pero que también presentan microdeleción del gen de la elastina y tienen una herencia autosómica dominante y otra de presentación esporádica en individuos que pertenecen a familias portadoras de la mutación con un fenotipo subclínico.

Se ha logrado un gran avance en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la patología cardiovascular, lo que está abriendo una área de enorme potencial. Es de suma importancia que el cardiólogo clínico tenga un adecuado conocimiento de estos avances y se familiarice con el lenguaje. En el campo cardiovascular se ha vuelto una necesidad ineludible una mayor preparación en el campo genético y de la biología molecular de los cardiólogos.¹⁶

Referencias

1. LIN AE: *Congenital heart defects in malformation syndromes*. Clin Perinatol 1990; 17: 641-648.
2. FERENCS C, NEILL CA, BOUGHMAN JAQ, RUBIN JD, BRENNER JL, PERRY LW: *Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study*. J Pediatr 1989; 114: 79-87.
3. MOLLER JM (editor): *The genetic of cardiovascular disease*. Boston; Martinus-Nijhoff. 1985: 3.
4. ROJAS-MARTÍNEZ A, ORTIZ-LÓPEZ R, DELGADO-ENCISO I: *Genética y medicina molecular en cardiología*. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 91-108.
5. PYERITZ RE: *The Marfan syndrome*. Ann Rev Med 2000; 51: 481-510.
6. BEARN AG: *Inborn errors of metabolism: Garrod's legacy*. Mol Med 1996; 2: 271-273.
7. ZERGOLLERN L, HITREC V, MUZINIC D: *Clinical and cytogenetic variations of Patau syndrome*. J Genet Human 1975; 23(Suppl.): 135-139.
8. OGATA T, MATSUO N: *Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features*. Hum Genet 1995; 95: 607-613.
9. WANG J, WILHELMSSON H, GRAFF C, LI H, OLDFORS A, RUSTIN P, ET AL: *Dilated cardiomyopathy and atrioventricular conduction blocks induced by heart-specific inactivation of mitochondrial DNA gene expression*. Nat Genet 1999; 21: 133-137.
10. CLARK EB: *Mechanisms in the pathogenesis of congenital heart defects*. En: Pierpont ME, Moller JM (eds). *The genetic of cardiovascular diseases*. Boston. Martinus-Nijhoff 1986: 3-11.
11. NORA JJ, FRASER FC: *Medical Genetics: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.
12. BUENDÍA A, CALDERÓN-COLMENERO J, AIZPURU E, ATTIE CL, ZABAL C, PATIÑO E, ET AL: *Deleción en el cromosoma 22(22q11.2). Etiología de cardiopatías congénitas troncoconales*. Arch Inst Cardiol Méx 2000; 70: 148-53.
13. DONNAI D, KARMILOFF-SMITH A: *Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype*. Am J Med Gent 2000; 97(2): 164-171.
14. NICKERSON E, GREENBERG F, KEATING MT, MCCASKILL C, SHAFER LG: *Deletion of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome*. Am J Hum Genet 1995; 56: 1156-1161.
15. BIRD LM, BILLMAN GF, LACRO RV, SPICER RL, JARIWALA LK, HOYME HE, ET AL: *Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases*. J Pediatr 1996; 129: 926-931.
16. BRUGADA R, BOSCH X, VILLACASTÍN JP, ALFONSO F: *Biología molecular para el cardiólogo clínico de una entelequia a una necesidad*. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 89-90.