

## Genética y cardiopatías congénitas

Juan Calderón Colmenero\*

### Resumen

En épocas recientes ha habido un gran desarrollo en el conocimiento de los orígenes embriológicos y las alteraciones genéticas que ocasionan las cardiopatías congénitas. Un mejor conocimiento de las implicaciones clínicas de mutaciones puntuales no sólo permitirá hacer que más específico y sensitivo el diagnóstico sino que dará las bases para mejorar su tratamiento. El Síndrome de Holt-Oram es causado por mutaciones que afectan el factor de transcripción TBX5, una entidad caracterizada por antecedentes familiares de enfermedad cardíaca congénita y malformaciones de miembros superiores. Este trabajo condensa los desarrollos en el estudio de este síndrome.

### Summary

#### GENETIC AND CONGENITAL HEART DEFECTS

The understanding of the etiology of congenital heart disease is rapidly progressing from the recognition of embryologic origins to insight into the genetic basis for these disorders. Better understanding of the clinical implications of specific mutations should allow not only for more sensitive and specific diagnoses to be made but also for improvements in therapeutics options an efficacy. Mutations in the T-box transcription factor TBX5 cause Holt-Oram syndrome, an autosomal-dominant condition characterized by a familial history of congenital heart disease and upper limb defects. This review summarizes recent developments in the study of Holt-Oram Syndrome. (Arch Cardiol Mex 2007; 77, S4, 58-62)

**Palabras clave:** Síndrome de Holt-Oram. Cardiopatías congénitas. Fenotipo.

**Key words:** Holt-Oram syndrome. Congenital heart defects. Phenotype.

**L**as anomalías cardíacas congénitas se presentan entre un 2 al 5% de todos los recién nacidos vivos y se considera que puede ser la explicación de muerte fetal en un 5%, información que pone de manifiesto a las malformaciones cardíacas como las que más frecuentemente afectan a los niños.<sup>1,2</sup> En los pasados 10 años se han logrado importantes avances en identificar alteraciones en genes con relación a cardiopatías congénitas específicas y también se ha mostrado que defectos complejos pueden ser el resultado una sola mutación génica y de síndromes como Alargille, DiGeorge, Noonan, Holt-Oram, por mencionar algunos<sup>3</sup> (Tabla I). Las investigaciones han estado encaminadas en crear un mapa genético de las malformaciones

cardíacas. Conforme los conocimientos han ido aumentando se ha tenido un mejor entendimiento de la relación existente entre un defecto genético dado y las manifestaciones clínicas, es decir entre el genotipo y el fenotipo.<sup>3</sup> El paradigma aún imperante en el estudio de la herencia, desde los trabajos de Mendel hasta las investigaciones actuales, se basa en el supuesto de una alta correlación entre el genotipo y el fenotipo. Sin embargo en forma paulatina se ha ido percibiendo que la correlación entre fenotipo y genotipo es, por lo general, incompleta y de que son pocos los genotipos que permiten predecir el fenotipo con confiabilidad.<sup>4</sup> Desde hace décadas se han propuesto modelos que estén en concordancia con la complejidad

\* Servicio de Cardiología Pediátrica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. Juan Calderón Colmenero. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Número 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F.). Teléfono: 5573-2911. E-mail: juanecalderon@yahoo.com.mx

de la realidad, y entre ellos, se ha propuesto al fenotipo como resultado de la expresión de cierto genotipo expuesto a un entorno particular. La premisa de que una alteración monogénica producía un efecto único, podía ser válida para fenómenos a nivel molecular, pero no extrapolable para explicar el comportamiento celular o de organismos. A un mayor nivel de complejidad lo determinante no es sólo lo que está codificado en el DNA, sino el producto de redes epigenéticas en continua interacción con el entorno.<sup>5</sup>

Lo que hace manifiesto la compleja relación entre fenotipo y genotipo es la enorme heterogeneidad de todos los fenotipos. Esto ha sido más evidente en caracteres monogénicos que se transmiten de una generación a otra, según las reglas Mendelianas. Lo que en apariencia es el mismo fenotipo en diferentes familias se puede asociar a genotipos muy diversos. Y no sólo lo anterior, se ha visto heterogeneidad fenotípica manifiesta entre miembros de una misma familia a pesar de compartir el mismo genotipo. Por lo que, como lo han señalado diversos autores, todos los genes tienen efectos complejos en gran medida debido a que interactúan con numerosos factores: genéticos, epigenéticos y ambientales, dando esta modificación en la expresión fenotípica. Así habrá individuos con un fenotipo muy similar y en cada uno de ellos habrá diferentes combinaciones de genes que modifican la expresión.<sup>4-6</sup>

El desarrollo de la genómica ha permitido identificar factores modificadores de la expresión fenotípica. Un mecanismo que puede estar participando y explicar la diversidad de los fenotipos es el de la degradación de las proteínas

mutadas. En esta hipótesis, diferentes individuos con un genotipo similar podrían tener grandes variantes en otros loci asociados a degradación de proteínas. Situación que en un futuro podría ser definida con tecnologías que permitan analizar simultáneamente segmentos del DNA. También se han establecido en muchas especies animales genes “modificadores” del fenotipo y cambios epigenéticos que si bien no modifican la información del DNA, son hereditarios y a decir de muchos investigadores representan estados progresivos y superiores de organización.<sup>6,7</sup>

La dificultad de predecir el fenotipo a partir del genotipo es resultado de una amplia gama de posibles efectos de un genotipo determinado expuesto a diversos entornos. El concepto de arquitectura genética se basa en conceptos de probabilidad, en los que inciden los diversos factores causales en toda la población e incluyen las influencias de todas las variables en el inicio, progresión y resultado del fenotipo.<sup>4,8</sup> El término “efecto marginal” se refiere al impacto que determinado alelo produce en el fenotipo. En una población con un fenotipo dado tendrán numerosos alelos cada uno de ellos con efectos marginales y su acción se dará en función de un contexto tanto en la estructura genética *per se* como en efectos epigenéticos y de influencias ambientales.

La complejidad de la relación del fenotipo y genotipo nos hace vislumbrar la dificultad del estudio de los fenómenos biológicos y es posible que nos obligue a modificar nuestros paradigmas.<sup>9</sup>

Para ejemplificar lo anterior, en el ámbito de la cardiología, seleccionamos el síndrome de

**Tabla I.**

Síndrome genético	Alteración	Transmisión	Prevalencia	Frecuencia C. congénita
Deleción 22	22q11.2	Autosómico dominante, 94% <i>de novo</i>	1:4,000	80-85%
Alagille	20p12	Autosómico dominante, 50-60% <i>de novo</i>	1:100,000	≥ 90%
Charge	Desconocida	Esporádico	Desconocida	85%
Down	Trisomía 21		1:700	50%
Holt-Oram	TBX5	Autosómico dominante, 30-40% <i>de novo</i>	1:100,000	85-95%
Noonan	12q24.1	Autosómico dominante, 50% <i>de novo</i>	1:1,000-2500	80%
Turner	XO	Esporádico	1:2,500	35%
Vacterl	Desconocida	Esporádico	1:5,500	70%
William	7q11.23	Autosómico dominante, mayoría <i>de novo</i>	1:10,000	≥ 80%

Modificado de Mamming N, Kaufman L, Roberts P: Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2005; 10: 261.

Holt-Oram descrito en 1960,<sup>10</sup> síndrome de transmisión autosómica dominante de expresión variable caracterizada por alteraciones en ambos miembros superiores y cardiopatía congénita. (Fig. 1). Su prevalencia es de 1 caso por 100,000 nacidos vivos.<sup>11</sup>

Existe una variación importante en la expresión de este síndrome en diferentes generaciones. Ogur y colaboradores analizaron tres generaciones de una familia afectada con este síndrome. El abuelo tenía focomelia y cardiopatía congénita. Su hijo alteraciones en la conducción cardíaca sin cardiopatía congénita o malformación esquelética asociada y la nieta comunicación interventricular con desviación radial moderada de ambas manos. Otro autor reportó a dos hijos con síndrome de Holt-Oram con diferentes comunicaciones interatriales, uno tipo ostium primum y ostium secundum y el otro tipo seno venoso.<sup>12,13</sup>

La cardiopatía congénita más habitual, en este síndrome es la comunicación interatrial con una incidencia del 50 al 90%. Otras lesiones reportadas son la comunicación interventricular, vena cava superior izquierda persistente, prolapso de la válvula mitral y en aproximadamente el 17% hay defectos más complejos como la tetralogía de Fallot, ventrículo izquierdo hipoplásico, defecto de la tabicación atrioventricular y tronco arterioso común. Entre los trastornos del ritmo y la conducción asociados al síndrome se han referido bloqueo atrioventricular de diversos grados, pausas sinusales y marcapaso migratorio.<sup>14</sup>

En el síndrome de Holt-Oram existe toda la graduación de malformaciones en los miembros superiores y en la cintura escapular, desde hipoplasia de los pulgares hasta focomelia. El pulgar puede ser trifalángico o hipoplásico, puede haber sindactilia, ausencia del primer metacarpiano y del radio, entre otras alteraciones esqueléticas.<sup>11</sup>

El gen responsable de este síndrome se ha localizado en el cromosoma 12q24.1, el cual codifica el factor TBX5. En la actualidad se han documentado 37 mutaciones en pacientes con este síndrome. Brassington y colaboradores, en un amplio estudio de la relación entre genotipo y expresión del síndrome de Holt-Oram, encontraron en más del 50%, disparidad entre la severidad de las lesiones cardíacas y de las lesiones esqueléticas. Por lo anterior dichos autores concluyen que no hay evidencia que apoye la idea



**Fig. 1.** Malformación de dedo pulgar asociada a cardiopatía congénita del tipo de la comunicación interatrial.

que el tipo o la localización de la mutación puede predecir la severidad de las manifestaciones del síndrome de Holt-Oram. El número relativamente pequeño de este síndrome así como la amplia gama de mutaciones hace difícil un análisis estadístico que permita establecer si esta relación existe o no.<sup>15,16</sup>

Por otra parte, hay evidencia de la existencia de genes modificadores que pueden alterar la manifestación fenotípica en este síndrome, como de factores del entorno.<sup>17</sup> Huang y cols reportaron la presentación del síndrome Holt-Oram en gemelos monocigotos, con la misma mutación, que tenían el mismo tipo de malformaciones a nivel cardíaco: Comunicación interatrial, comunicación interventricular múltiple y estenosis de la válvula pulmonar, uno de ellos además tenía persistencia del conducto arterioso. Ambos también mostraban similares lesiones de miembros superiores, que afectaban estructuras óseas, radio y carpo, así como defectos de los pulgares de diferente severidad. Aunque el fenotipo no era idéntico, había una importante correlación entre la severidad y localización de las malformaciones. Lo anterior puede ser un ejemplo que avale la posible influencia ambiental en algunos aspectos de la patología del síndrome de Holt-Oram.<sup>15</sup>

La dificultad en la correlación Genotipo-Fenotipo queda ejemplificada en que sólo 30% de los casos con diagnóstico clínico de síndrome de Holt-Oram tienen mutación en TBX5. Este hallazgo sugiere que otras mutaciones dan fenotipos similares a aquéllas inducidas por TBX5. Bressa y colaboradores alertaron sobre la necesidad de un cuidadoso

examen en pacientes con alteraciones de corazón y miembros superiores para evitar el inadecuado diagnóstico de condiciones fenotípicas similares. De un análisis mutacional en 37 pacientes, con diagnóstico clínico de síndrome de Holt-Oram, se encontró en el 30% TBX5. Sin embargo una revisión minuciosa del historial clínico mostró, en un 57% de estos pacientes, otras alteraciones estructurales en pies, cara, vértebras, tráquea, sordera, polidactilia o cardíacas como la tetralogía de Fallot que son inconsistentes con el síndrome de Holt-Oram. Una vez hecho este análisis minucioso en los 15 pacientes restantes se encontró mutaciones en TBX5 en el 73%.<sup>18</sup>

Un ejemplo de este traslape de fenotipos es el síndrome de Okinaka, síndrome en que se presentan malformaciones esqueléticas en miembros superiores similares al del síndrome de Holt-Oram y en un pequeño número coexisten con malformaciones cardíacas. Sin embargo la presencia de otras alteraciones como sordera y malformaciones renales debe alertar la posibilidad de Síndrome de Okinaka cuya alteración es el factor de transcripción SALL4.<sup>19</sup> También se han identificado mutaciones del gen que codifican el factor de transcripción Nkx2.5 en las formas hereditarias asociadas a anomalías de la conducción aurículo-ventricular. Se considera que el Nkx2.5 desempeñaría un papel importante en la regulación de la septación y en la maduración y sostén de las funciones del nódulo aurículo-ventricular.<sup>20</sup>

Hay diversos síndromes que cursan con malformaciones de miembros con los que también hay que realizar diagnóstico diferencial con el síndrome de Holt-Oram destacó: *Síndrome de Roberts* de transmisión autosómica dominante con alteraciones esqueléticas como hipomelia, que afecta en forma más severa a los miembros superiores y que incluyen: hipoplasia o aplasia de radios, primeros metacarpos y pulgares. Se presenta además labio hendido, hipertelorismo y hemangioma central en cara. En la esfera cardiovascular se asocia en forma ocasional con defectos del septum interatrial; *Síndrome de Pancitopenia de Fanconi* de transmisión autosómica recesiva en la que existe hipoplasia o aplasia de pulgar, los radios también son hipoplásicos o aplásicos, existe pancitopenia e hiperpigmentación de la piel y ocasionalmente se asocia a cardiopatías congénitas; *Síndrome de Aplasia radial y trombocitopenia* de

transmisión autosómica recesiva en la que presentan hipoplasia o ausencia de radio casi siempre bilateral y a nivel hematológico trombocitopenia con ausencia o hipoplasia de megacariocitos. En alrededor de un tercio de los pacientes tienen defectos congénitos cardíacos; *Síndrome de AASE* de etiología desconocida se piensa que sea de transmisión autosómica recesiva y que se caracteriza por pulgar trifalángico asociada con anemia hipoplásica, se ha mencionado además la presencia de defectos del septum interatrial e interventricular. Los ejemplos mencionados no permiten vislumbrar la necesidad de hacer un historial clínico completo que nos permita descartar fenotipos parecidos y así orientar el estudio genético de una manera más adecuada.

En un estudio clínico realizado en nuestro servicio en 40 pacientes con síndrome de Holt-Oram, se encontró una frecuencia en el género femenino del 68%, las alteraciones esqueléticas más encontradas fue la malformación en los pulgares de las manos con una frecuencia del 100% correspondiendo a hipoplasia en 14, agenesia en 6, digitalización en 8, polidactilia en 6, clinodactilia en 3 y pulgar trifalángico en 3 pacientes. Además se observó malformaciones en el carpo en el 50% y metacarpo en el 25% de los pacientes. Hubo antecedentes familiares en el 68% de los casos. Es muy probable que de poderse haber hecho análisis mutacional completo en este grupo de pacientes, aquellos con polidactilia no mostraran alteraciones en el factor de transcripción TBX5 y de ahí la necesidad de una caracterización muy estricta del fenotipo para evitar aquellos síndromes que se traslapan con el Holt-Oram.

## Conclusiones

Los mecanismos moleculares y celulares que dirigen la formación del corazón son ahora mejor conocidos, resultado de la identificación de anomalías genéticas tanto en animales como en el hombre. Los diferentes avances se darán de forma más expedita si se logra establecer una estrecha colaboración de morfólogos, cardiólogos, pediatras y genetistas moleculares. Esta colaboración permitirá, sin lugar a dudas, comprender mejor los mecanismos que ocasionan las cardiopatías congénitas y evitará los errores en la caracterización de los fenotipos y su correlación genética así como del origen de las malformaciones cardíacas.

## Referencias

1. D'ALTON ME, DeCHERNEY AH: *Prenatal diagnosis*. N Engl J Med 1993; 328: 114-120.
2. BRUNEAU BG: *The developing heart and congenital heart defects: a make or break situation*. Clin Genet 2003; 63: 252-261.
3. LEWIN MB, GLASS IA, POWER P: *Genotype-phenotype correlation in congenital heart disease*. Curr Opin Cardiol 2004; 19: 221-227.
4. VELÁZQUEZ ARELLANO A: *El complejo problema de la relación entre el genotipo y el fenotipo*. En Antonio Velázquez A. Lo que somos y el Genoma Humano. Ed. Fondo de Cultura Económica, México DF: 2004; 105-117.
5. DIPPLE KM, McCABE ER: *Phenotypes of patients with "simple" Mendelian disorders are complex traits: Thresholds, modifiers, and systems dynamics*. Am J Human Genet 2000; 66: 1729-1735.
6. ROUX-ROUQUIE M: *Genetic and epigenetic regulation schemes: Need for an alternative paradigm*. Mol Genet Metab 2000; 71: 1-9.
7. PEARSON H: *Surviving a knockout blow*. Nature 2002; 415: 8-9.
8. BARAHONA A, PIÑERO D: *Genética. La continuidad de la vida*. 3ª Edición. Fondo de Cultura Económica. México DF. 2002; 47-138.
9. KUHN TS: *La estructura de las revoluciones científicas*. 4ª Edición. Fondo de Cultura Económica. Mexico DF. 2004.
10. HOLT M, ORAM S: *Familial heart disease with skeletal malformations*. Br Heart J 1960; 22: 236-242.
11. BUENDÍA A, CALDERÓN-COLMENERO J, PATIÑO E, ZABAL C, ERDMENGER J, RAMÍREZ S, ET AL: *Síndromes asociados a cardiopatías congénitas*. PAC Pediatría-1. Academia Mexicana de Pediatría. Ed. Intersistemas. México. 2004; 569-571.
12. OGAR G, GUL D, LENK MK: *Variable clinical expression of Holt-Oram syndrome in three generations*. Turk J Pediatr 1998; 40: 613-618.
13. CACHAT F, RAPATSALAHY A, SEKARSKI N: *Three different types of atrial septal defects in the same family*. Arch Masl Coeur Vaiss. 1999; 92: 667-669.
14. BOSSERT T, WALTHER T, GUMMER J, HUBALD R, KOSTELKA R: *Cardiac malformations associated with the Holt-Oram syndrome report on a family and review of the literature*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 59: 312-314.
15. MORI AD, BRUNEAU BG: *TBX5 mutations and congenital heart disease: Holt-Oram syndrome revealed*. Curr Opin Cardiol 2004; 19: 211-215.
16. BRASSINGTON AM, SUNG SS, TOYDEMIR RM: *Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by TBX5 genotype*. Am J Hum Genet 2003; 73: 74-85.
17. BRUNEAU BG, NEMER G, SCHMITT JP: *A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor TBX5 in cardiogenesis and disease*. Cell 2001; 106: 709-721.
18. BRESSAN MC, McDERMOTT DA, SPENCER RH, BASSON CT: *TBX5 genetic testing validates strict clinical diagnostic criteria for Holt-Oram syndrome*. Circulation 2003; 108(17): IV-358.
19. KOHHASE J, SCHUBERT L, LIEBERS M: *Mutations at the SALL 4 locus on chromosome 20 results in a range of clinically overlapping phenotypes including Okhiro syndrome, Holt-Oram syndrome, acro-renal-ocular syndrome, and patients previously reported thalidomide embryopathy*. J Med Genet 2003; 40: 473-478.
20. SCHOTT JJ, BENSON DW, BASSON CT: *Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor Nkx2.5*. Science 1998; 281: 108-111.