

Cardiopatías congénitas en los principales síndromes causados por aneuploidías

Congenital heart disease in the main aneuploidy syndromes

Dr. Onelis Góngora Gómez¹✉, MSc. Dr. Yadnil E. Gómez Vázquez² y Dra. Rosalí Bauta Milord¹

¹ Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

² Policlínico Universitario Alex Urquiola Marrero. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

Recibido: 26 de agosto de 2019

Aceptado: 4 de octubre de 2019

Palabras clave: Cardiopatías congénitas, Morfogénesis, Aneuploidía

Key words: *Congenital heart diseases, Morphogenesis, Aneuploidy*

Sr. Editor:

En un mundo donde existe un auge del desarrollo socio-económico y un progreso en el control de las enfermedades infecciosas y la desnutrición, las malformaciones congénitas se presentan como un problema de salud. Estas malformaciones, en general, se definen como la inadecuada formación de un tejido debido a defectos genéticos propiamente dichos, donde la anormalidad genética afecta a genes involucrados en el desarrollo¹. Según Acosta y Mullings¹, la frecuencia de las malformaciones congénitas en la especie humana se estima en uno de cada 16 recién nacidos y son responsables del 15% de las muertes que se producen en el primer año de vida, por lo que constituyen la causa principal de mortalidad en lactantes.

Las cardiopatías congénitas, por su parte, son trastornos que se presentan al momento del nacimiento debido a alteraciones de la forma y la función del corazón, el sistema circulatorio y los grandes vasos, que aparecen durante la embriogénesis cardíaca². Tassinari *et al*² plantean que se cuentan entre las anomalías congénitas más frecuentes y de mayor mortalidad en el mundo, con una prevalencia que puede variar entre 0,04-0,19, y llegar hasta 80 casos por cada 10000 nacidos vivos.

Al estar demostrada la eficacia de la medicina preventiva, en el momento actual los esfuerzos deben estar encaminados a la búsqueda de factores de riesgo de las malformaciones congénitas, pues el estudio de sus principales causas es de vital importancia.

Las aneuploidías son defectos cromosómicos en los cuales el componente normal de 46 cromosomas

está alterado, por exceso o por defecto. Se deben a una falla en la segregación de los cromosomas en los gametos durante la división meiótica, o también en la primera división mitótica del cigoto³. Las más frecuentes son las trisomías 21, 13, 18, el síndrome de Klinefelter (trisomía XXY) y el síndrome de Turner o monosomía del cromosoma X³. Estas aneuploidías traen consigo múltiples malformaciones congénitas, entre ellas las cardíacas que son algunas de las más frecuentes.

El síndrome de Patau o de Bartholin-Patau, también conocido como trisomía 13, es una enfermedad genética que resulta de la presencia de un cromosoma 13 suplementario. Díaz-Véliz *et al*⁴ plantean que fue observada por primera vez por Thomas Bartholin en 1657, pero no fue hasta tres siglos más tarde, en 1960, cuando la describió Patau. El tiempo promedio de supervivencia de los niños afectados es de siete días y el 90 % muere durante el primer año de vida. Cerca del 80% de los casos con este síndrome tienen cardiopatías congénitas, entre ellas la dextrocardia y la transposición de grandes vasos son de gran prevalencia⁵.

El síndrome de Edwards o trisomía 18 es una enfermedad autosómica rara, como consecuencia de un desbalance cromosómico. Según Romero y Ato-be⁶, el 95% fallece en el primer año de vida, debido principalmente a cardiopatías congénitas, apneas y neumonías, o complicaciones secundarias a hipertensión pulmonar. Casi todos los pacientes con este síndrome (cerca del 100%) presentan cardiopatías congénitas, las más frecuentes son los defectos septales ventriculares y auriculares, y la persistencia del conducto arterioso⁵.

El síndrome de Down es la alteración cromosó-

mica más frecuente y la causa principal de discapacidad intelectual en todo el mundo⁷. Fue descrito por John Langdon Down en 1866, dentro de su propuesta de clasificación de pacientes con discapacidad intelectual; se caracteriza por la trisomía completa del cromosoma 21 en el 95% de los casos y se encuentra aproximadamente en 1 de cada 650-680 nacidos vivos^{7,8}. Entre el 35 y el 60% de los niños con este síndrome presentan cardiopatías congénitas, una frecuencia más alta que la población general⁹. Según Díaz-Cuellar *et al*⁷, en uno de los estudios poblacionales más importantes al respecto, las malformaciones más frecuentes fueron el canal atrioventricular completo, las comunicaciones interatrial e interatrial, la tetralogía de Fallot y la persistencia del conducto arterioso.

El síndrome de Klinefelter fue descrito en 1942 por Klinefelter, Reifstein y Albright, y en 1959 se describió la presencia de un cromosoma X adicional en el varón como causa del síndrome¹⁰, por lo que la fórmula cromosómica más frecuente es 47 XXY, presente en alrededor del 80% de los pacientes¹⁰. La anomalía cardíaca congénita más frecuentemente asociada es la tetralogía de Fallot. Otras como los defectos septales ventriculares y auriculares, la anomalía de Ebstein, la estenosis aórtica y la doble emergencia del ventrículo derecho le siguen en importancia. A pesar de ello, en general, las cardiopatías congénitas no son frecuentes⁵.

El síndrome de Turner es consecuencia de la ausencia parcial o completa del segundo cromosoma sexual, que se manifiesta como fenotipo femenino¹¹. Los hallazgos clínicos característicos son talla baja (100%), infertilidad (99%), ausencia de maduración puberal (96%) y cardiopatía congénita (55%)¹².

Los síndromes causados por trisomías en los cromosomas 13, 18 y 21, así como la monosomía del cromosoma X cursan, en un porcentaje significativo, con cardiopatías congénitas; pero no ocurre así en la trisomía XXY, donde no suelen ser frecuentes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta Batista C, Mullings Pérez R. Caracterización de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. MediSur [Internet]. 2015 [citado 6

Ago 2019];13(3):375-82. Disponible en:

<http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2852/1841>

2. Tassinari S, Martínez-Vernaza S, Erazo-Morera N, Pinzón-Arciniegas MC, Gracia G, Zarante I. Epidemiología de las cardiopatías congénitas en Bogotá, Colombia, entre 2001 y 2014: ¿mejoría en la vigilancia o aumento en la prevalencia? Biomédica. 2018;38(Supl 1):141-8.
3. Lantigua Cruz A. Defectos congénitos de origen genético y ambiental. En: Lantigua Cruz A. Introducción a la Genética Médica. 2ª Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 306-41.
4. Díaz-Véliz Jiménez PA, Vidal Hernández B, González Santana I. Diagnóstico prenatal citogenético y ultrasonográfico de síndrome de Patau. Presentación de un caso. MediSur. 2016 [citado 8 Ago 2019];14(5):584-90. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3166/2173>
5. Calafell Vázquez N. Cardiopatías congénitas: Diagnóstico. Manual Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.
6. Romero Caballero D, Atobe O. Síndrome de Edwards o trisomía 18: Reporte de un caso. Rev Nac (Itauguá) [Internet]. 2015 [citado 8 Ago 2019];7(2): 48-9. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v7n2/v7n2a10.pdf>
7. Díaz-Cuellar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. Acta Pediatr Mex. 2016;37(5):289-96.
8. Ruz-Montes MA, Cañas-Arenas EM, Lugo-Posada MA, Mejía-Carmona MA, Zapata-Arismendy M, Ortiz-Suárez L, *et al*. Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. Rev Colomb Cardiol. 2017;24(1):66-70.
9. Núñez Gómez F, López-Prats Lucea JL. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. Rev Esp Pediatr. 2012;68(6):415-20.
10. Mocarbel Y, Arévalo de Cross G, Lebrethon MC, Thiry A, Beckers A, Valdes-Socin H. Asociación de craneofaringioma y síndrome de Klinefelter en la transición puberal: un desafío diagnóstico. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2017 [citado 22 Ago 2019];115(2):e104-7. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n2a22.pdf>
11. González JL, Sepúlveda-Agudelo J. Disgenesia gonadal mixta: un caso de síndrome de Turner en mosaicismo 45,X/47,XXX. Ginecol Obstet Mex. 2018;86(1):47-53.
12. Aguilar MJ, Zabala ML, López Morales H, Urquijo

S, López M. La teoría de la mente como proceso mediador del funcionamiento social. Evaluación en el Síndrome de Turner. Rev Argent Cien Comport [Internet]. 2016 [citado 22 Ago 2019];

8(3):40-7. Disponible en:
https://revistas.unc.edu.ar/index.php/racc/article/view/14329/Aguilar_1216

Congenital heart disease in the main aneuploidy syndromes

Cardiopatías congénitas en los principales síndromes causados por aneuploidías

Onelis Góngora Gómez¹✉, MD; Yadnil E. Gómez Vázquez², MD, MSc; and Rosalí Bauta Milord¹, MD

¹Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

²Policlínico Universitario Alex Urquiola Marrero. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

Received: August 26, 2019

Accepted: October 4, 2019

Keywords: Congenital heart diseases, Morphogenesis, Aneuploidy

Palabras clave: Cardiopatías congénitas, Morfogénesis, Aneuploidía

To the Editor:

In a world where there is a rise in the socio-economic development and progress in the control of infectious diseases and malnutrition, congenital malformations are presented as a health problem. These malformations, in general, are defined as inadequate tissue formation due to genetic defects themselves, where genetic abnormality affects genes involved in the development¹. According to Acosta and Mullings¹, the frequency of congenital malformations in humans is estimated in one out of 16 newborns and they are responsible for 15% of deaths that take place in the first year of life, and therefore, they represent the leading cause of mortality in infants.

Meanwhile, congenital heart diseases are disorders present at the time of birth due to alterations in the form and function of the heart, the circulatory system and great vessels, that appear during the cardiac embryogenesis². Tassinari *et al*² suggest that they are among the most frequent congenital anomalies with the highest mortality in the world, with a prevalence that can vary between 0.04-0.19, and reach up to 80 cases per 10.000 live births.

Being demonstrated the effectiveness of preventive medicine, at current times, the efforts must be aimed at the search of risk factors for congenital malformations, since the study of their main causes is of vital importance.

Aneuploidies are chromosomal defects in which the normal component of 46 chromosomes is altered, by excess or defect. They are due to a failure in the segregation of chromosomes in gametes dur-

ing the meiotic division, or also in the first mitotic division of the zygote³. The most frequent are trisomies 21, 13, 18, the Klinefelter syndrome (XXY trisomy) and Turner syndrome or monosomy of the X chromosome³. These aneuploidies bring multiple congenital malformations, including cardiac, which are some of the most frequent.

Patau or Bartholin-Patau syndrome, also known as trisomy 13, is a genetic disease resulting from the presence of an extra chromosome 13. Díaz-Véliz *et al*⁴ state that it was first observed by Thomas Bartholin in 1657, but it was not until three centuries later, in 1960, when Patau described it. The average survival time of affected children is seven days, and 90% die during the first year of life. Nearly 80% of cases with this syndrome have congenital heart disease, including dextrocardia and transposition of the great vessels, both with high prevalence⁵.

Edwards syndrome or trisomy 18 is a rare autosomal disease, as a result of chromosomal imbalance. According to Romero and Atobe⁶, 95% die in the first year of life, mainly due to congenital heart disease, apnea and pneumonia, or complications secondary to pulmonary hypertension. Almost all patients with this syndrome (almost 100%) have congenital heart disease; the most common are ventricular and atrial septal defects, and persistent ductus arteriosus⁵.

Down syndrome is the most frequent chromosomal alteration and the leading cause of intellectual disability worldwide⁷. It was described by John

Langdon Down in 1866, within his proposal to classify patients with intellectual disabilities. It is characterized by complete trisomy of chromosome 21 in 95% of cases, and it is present in approximately one out of 650-680 live births. Between 35 and 60% of children with this syndrome have congenital heart disease, a higher frequency than the general population⁹. According to Díaz-Cuéllar *et al*⁷, in one of the most important population studies about the topic, the most frequent malformations were the complete atrioventricular canal, the interventricular and interatrial communications, the tetralogy of Fallot and the persistent ductus arteriosus.

Klinefelter syndrome was described in 1942 by Klinefelter, Reifenshtein and Albright, and in 1959, the presence of an additional X chromosome was described in men, as a cause of the syndrome¹⁰, thus, the most common chromosomal formula is 47, XXY, present in about 80% of patients¹⁰. The most frequently associated congenital heart anomaly is the tetralogy of Fallot. Others, like the ventricular and atrial septal defects, the Ebstein anomaly, the aortic stenosis and the double emergence of the right ventricle followed in importance. Despite this, in general, congenital heart diseases are not frequent⁵.

Turner syndrome is a consequence of the partial or complete absence of the second sex chromosome, which appears as a female phenotype¹¹. The characteristic clinical findings are: short stature (100%), infertility (99%), absence of pubertal maturation (96%) and congenital heart disease (55%)¹².

Syndromes caused by trisomy in chromosome 13, 18 and 21, as well as monosomy of chromosome X may involve, in a significant percentage, a congenital heart disease; but this does not happen in the XXY trisomy, where they are not usually frequent.

CONFLICTS OF INTERESTS

None.

REFERENCES

1. Acosta Batista C, Mullings Pérez R. Caracterización de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. *MediSur* [Internet]. 2015 [cited 6 Ago 2019];13(3):375-82. Available at:

<http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2852/1841>

2. Tassinari S, Martínez-Vernaza S, Erazo-Morera N, Pinzón-Arciniegas MC, Gracia G, Zarante I. Epidemiología de las cardiopatías congénitas en Bogotá, Colombia, entre 2001 y 2014: ¿mejoría en la vigilancia o aumento en la prevalencia? *Biomédica*. 2018;38(Supl 1):141-8.
3. Lantigua Cruz A. Defectos congénitos de origen genético y ambiental. En: Lantigua Cruz A. *Introducción a la Genética Médica*. 2ª Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 306-41.
4. Díaz-Véliz Jiménez PA, Vidal Hernández B, González Santana I. Diagnóstico prenatal citogenético y ultrasonográfico de síndrome de Patau. Presentación de un caso. *MediSur*. 2016 [cited 8 Ago 2019];14(5):584-90. Available at: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3166/2173>
5. Calafell Vázquez N. Cardiopatías congénitas: Diagnóstico. *Manual Clínico*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.
6. Romero Caballero D, Atobe O. Síndrome de Edwards o trisomía 18: Reporte de un caso. *Rev Nac (Itauguá)* [Internet]. 2015 [cited 8 Ago 2019];7(2): 48-9. Available at: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v7n2/v7n2a10.pdf>
7. Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex*. 2016;37(5):289-96.
8. Ruz-Montes MA, Cañas-Arenas EM, Lugo-Posada MA, Mejía-Carmona MA, Zapata-Arismendy M, Ortiz-Suárez L, *et al*. Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(1):66-70.
9. Núñez Gómez F, López-Prats Lucea JL. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr*. 2012;68(6):415-20.
10. Mocarbel Y, Arévalo de Cross G, Lebrethon MC, Thiry A, Beckers A, Valdes-Socin H. Asociación de craneofaringioma y síndrome de Klinefelter en la transición puberal: un desafío diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2017 [cited 22 Ago 2019];115(2):e104-7. Available at: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n2a22.pdf>
11. González JL, Sepúlveda-Agudelo J. Disgenesia gonadal mixta: un caso de síndrome de Turner en mosaicismo 45,X/47,YYY. *Ginecol Obstet Mex*. 2018;86(1):47-53.
12. Aguilar MJ, Zabala ML, López Morales H, Urquijo

S, López M. La teoría de la mente como proceso mediador del funcionamiento social. Evaluación en el Síndrome de Turner. Rev Argent Cien Comport [Internet]. 2016 [cited 22 Ago 2019];

8(3):40-7. Available at:
https://revistas.unc.edu.ar/index.php/racc/article/view/14329/Aguilar_1216
