

Cardio Genetica

Las cardiopatías congénitas (CC) son anomalías estructurales del corazón y grandes vasos que están presentes desde el nacimiento, con una incidencia tradicionalmente citada de 8 por 1000 nacidos vivos (~ 1%) . Es el defecto congénito mas frecuente. Mientras que la mayoría de los niños nacidos con CC no tienen otros defectos de nacimiento, en el 25 a 40% de los casos ocurren en asociación con otras anomalías o como parte de un síndrome identificado.

PUNTOS CLAVE:

- Las causas genéticas conocidas incluyen mutaciones de un solo gen (single gene), microdeleciones o microduplicaciones (CNV) y aneuploidías cromosómicas completas.
- Gran porcentaje de CC están asociadas con malformaciones extracardíacas y / o ocurren como parte un síndrome genético. Sin embargo, la identificación de causas genéticas en pacientes con CC presumiblemente no sindrómica indica que la CC aislada también puede ser de origen genético
- Los avances en los estudios genéticos han facilitado el diagnóstico y la identificación de nuevas causas genéticas de CC.
- La consulta y el asesoramiento genéticos son un componente integral de la evaluación de las CC

Posibles causas de las CC:

Table 3: Etiology of congenital heart disease

Genetic Cause	% CHD Attributed
Single gene	3-5%
Chromosomal / Aneuploidy	8-10%
Copy Number Variation	3-25% (Syndromic), 3-10% (Isolated)
Environmental	2%
Multifactorial	Unknown, estimated 80-85%

Dentro de las causas genéticas de las CC, las aneuploidías, o número cromosómico anormal, representa una proporción significativa de las enfermedades del corazón. Aproximadamente el 30% de los niños con una anomalía cromosómica tendrán CC. El 50% de las personas que nacen con

trisomía 21 tienen cardiopatía. En la trisomía 13, la incidencia aumenta al 80%, y las personas con trisomía 18, casi todos tendrán cardiopatía.

Estos defectos cromosómicos se detectan con el cariotipo. Sin embargo, el análisis de cariotipo convencional tiene una resolución de solo 5-10 Mb, lo que limita esta técnica en su capacidad para detectar anomalías cromosómicas más pequeñas.

Con el desarrollo de la hibridación fluorescente in situ (FISH), y más tarde el Chromosomal MicroArray (CMA), se han dilucidado varios síndromes causados por anomalías cromosómicas estructurales (microdeleciones/microduplicaciones). Dos ejemplos clásicos incluyen el síndrome de deleción 22q11 y el síndrome de Williams-Beuren. El síndrome de deleción 22q11 (también conocido como DiGeorge) es causado por una deleción microscópica en el cromosoma 22q11.2, y conduce a malformaciones cardíacas junto con hipoplasia tímica y paratiroidea y facies dismórficas características, debido a al desarrollo anormal del arco faríngeo. Las malformaciones cardíacas más comunes son el arco aórtico interrumpido, el tronco arterioso y la tetralogía de Fallot.

El síndrome de Williams-Beuren, caracterizado por defectos cardíacos, más comúnmente estenosis supra valvular aórtica y pulmonar, además de dismorfias faciales, hipercalcemia, afectación renal y discapacidad cognitiva, se debe a la microdeleción del cromosoma 7p11.23.

Un tipo de variación genética, la variación del número de copias (CNV), consiste en duplicaciones y deleciones de tamaño intermedio que conducen a cambios en la dosis de genes y afectan aproximadamente al 12% del genoma humano. Las CNV se consideran polimorfismos cuando están presentes en > 1% de la población y es más probable que estén asociadas a enfermedades cuando ocurren en <1% de los individuos.

El CMA puede detectar estas CNV submicroscópicas en todo el genoma. Esto demuestra que las CNV raras pueden ser un importante contribuyente genético a la cardiopatía congénita aislada

Table 6: Types of Genetic Tests for CHDs

Test	Type	Target	Resolution	Detects
Karyotyping	Cytogenetic	Genome	>10Mb	Aneuploidies, chromosomal abnormalities
FISH	Cytogenetic	Chromosomal region	>20kb	Aneuploidies, chromosomal abnormalities
CMA (aCGH, SNP arrays)	Molecular	Genome	5kbp	SNPs, CNVs and other submicroscopic rearrangements
Sanger sequencing	Molecular	Gene-specific	Single-base	SNPs, indels
WGS/WES	Molecular	Genome/Exome	Single-base	SNPs, indels, CNVs ¹

¹Detection of indels and CNVs can be difficult using current technology. Bioinformatics capabilities are emerging. Abbreviations: aCGH = array comparative genomic hybridization, CMA = chromosome microarray analysis, CNVs = copy number variants, FISH = fluorescence in situ hybridization, SNPs = single nucleotide polymorphisms, WES = whole exome sequencing, WGS = whole genome sequencing

Hay estudios que estiman que 5–10% de las CC esporádicas, no sindrómicas, en pacientes con cariotipo y FISH normales, se deben a una CNV poco frecuente ($\leq 1\%$ de la población)

Con los avances en la genética, se han podido detectar los defectos de un único gen que conducen a síndromes asociados con cardiopatías congénitas como el Síndrome de Noonan o Síndrome de Marfan.

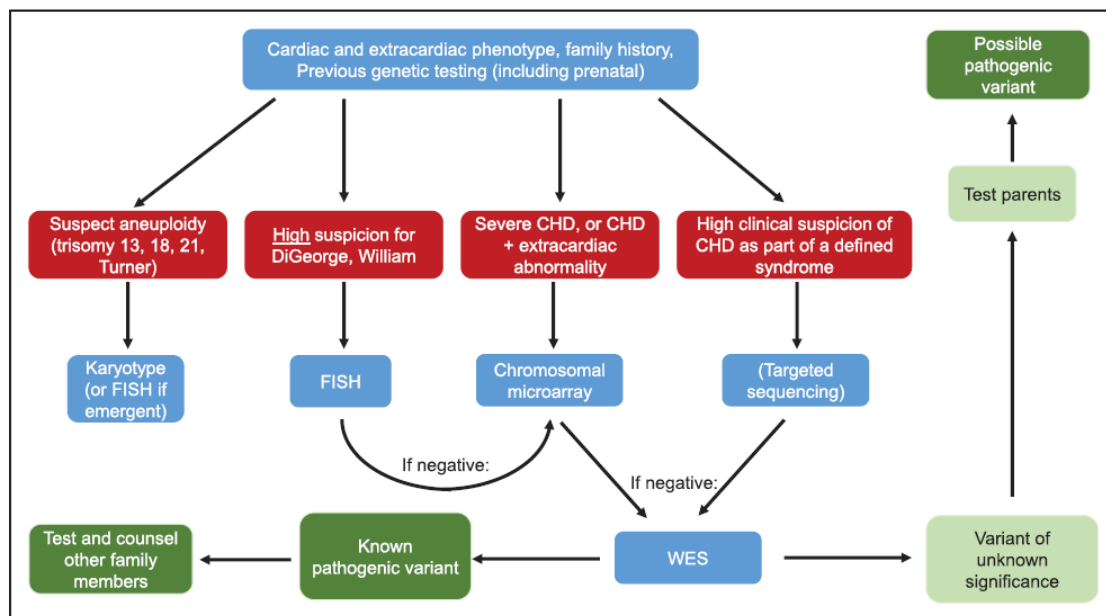
El síndrome de Noonan es una afección autosómica dominante, se caracteriza por baja talla, dismorfias faciales y anomalías cardíacas congénitas. La incidencia se estima entre 1/1.000 y 1/2.500. Las CC que se asocian con más frecuencia al síndrome son: estenosis pulmonar y cardiomiopatía hipertrófica.

Las pruebas genéticas más comunes utilizadas en CC son cariotipos, microarrays cromosómicos, fluorescencia dirigida hibridación in situ (FISH), secuenciación por Panel y más recientemente WES. El WES (Secuenciación Exómica Completa) permite secuenciar de forma simultánea, automatizada, rápida y precisa las regiones codificantes (exones) del genoma humano (aproximadamente 20.000 genes que representan el 1% del ADN humano) con una cobertura media superior a 80x. Posteriormente, mediante programas bioinformáticos, se analizan las variantes genéticas que se encuentran en los genes causantes de enfermedades hereditarias. En estas regiones se localizan el 85% de las mutaciones patogénicas descritas como causantes de patologías humanas.

La decisión sobre qué tipo de prueba es apropiado depende de la presentación clínica.

Aunque el cariotipo sigue siendo el Gold Standard para el diagnóstico de aneuploidías y otras anomalías cromosómicas grandes, los métodos citogenéticos como FISH y CMA han demostrado ser invaluable para identificar

síndromes de microdelección y duplicación resultantes de anomalías demasiado pequeñas para ser detectadas por análisis cromosómicos convencionales.



Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease, 2017

Establecer un diagnóstico genético preciso es de importancia crítica, ya que tiene implicancias no solo para el manejo médico y el seguimiento a largo plazo, sino también para la comunicación de los riesgos de recurrencia y la planificación familiar.

En general, las estimaciones de recurrencia son más precisas para las enfermedades sindrómicas que para las CC aisladas, ya que los patrones de herencia para muchas enfermedades genéticas asociadas a CC ya están bien caracterizados.

Los riesgos de recurrencia para las CC aisladas pueden ser difíciles de asignar.

Varios estudios epidemiológicos han examinado las tasas de recurrencia entre familiares de primer grado de pacientes con CC aisladas y sugieren un riesgo general de 5-10% para cualquier CC cuando uno de los padres o más de dos hermanos están afectados. Esta cifra se reduce a ~ 3% con un solo niño afectado.



Table 5: Recurrence risks for isolated (non-syndromic) CHDs (%)

Defect	Father Affected	Mother Affected	1 Sibling Affected	2 Siblings Affected
ASD	1.5-3.5	4-6	2.5-3	8
AVSD	1-4.5	11.5-14	3-4	10
VSD	2-3.5	6-10	3	10
AS	3-4	8-18	2	6
PS	2-3.5	4-6.5	2	6
TOF	1.5	2-2.5	2.5-3	8
CoA	2-3	4-6.5	2	6
PDA	2-2.5	3.5-4	3	10
HLHS		21 ⁴⁸	2	6
TGA		2 ⁹⁷	1.5	5
L-TGA		3-5 ⁹⁷	5-6	NR
EA	NR	6 ⁹⁷	1	3
TrA	NR	NR	1	3
TA	NR	NR	1	3
PA	NR	NR	1	3

Data from ⁵²⁻⁵⁴ except where otherwise noted. NR = not reported/insufficient data

Review Genetics and Genetic Testing in Congenital Heart Disease, 2015