

CARDIOLOGÍA

GENÉTICA CARDIOVASCULAR.

Espinosa Castro, M. Angeles.

Coordinador: **Fernández-Avilés Díaz, Francisco**



1 Introducción a la genética cardiovascular.

2 Patrones de herencia.

2.1 Herencia autosómica dominante.

2.2 Herencia autosómica recesiva.

2.3 Herencia ligada al sexo.

2.3.1 Herencia dominante ligada a X.

2.3.2 Herencia recesiva ligada a X.

2.3.3 Mujeres sintomáticas en enfermedades con herencia ligada a X.

2.4 Herencia mitocondrial.

2.5 Otros elementos modificadores de los patrones de herencia.

2.6 Rasgos complejos: herencia oligogénica y poligénica.

2.6.1 El papel de los moduladores genéticos.

2.6.2 Herencia oligogénica y poligénica.

3 El estudio genético en las enfermedades cardiovasculares.

3.1 Selección de pacientes.

3.2 Tipos de estudios genéticos.

3.3 Interpretación resultados.

4 Genética de las miocardiopatías.

4.1 Miocardiopatía hipertrófica y fenocopias.

4.2 Miocardiopatía restrictiva.

4.3 Miocardiopatía dilatada no isquémica.

4.4 Miocardiopatía arritmogénica.

4.5 Miocardiopatía no compactada.

4.6 Indicaciones de estudio genético en miocardiopatías.

5 Genética de las arritmias hereditarias.

5.1 Síndrome de QT largo.

5.2 Síndrome de Brugada.

5.3 Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

6 Genética de las aortopatías hereditarias.

6.1 Genética del Síndrome de Marfan y Síndrome de Loeys-Dietz.

6.2 Aneurismas torácicos aórticos familiares.

7 Bibliografía.

1. Introducción a la genética cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares hereditarias comprenden un grupo de patologías muy heterogéneo cuyo denominador común es la presencia de variantes genéticas (o mutaciones, aunque actualmente se prefiere el primer término) que predisponen al desarrollo de la enfermedad en el paciente (caso índice) y en sus familiares. Se incluyen en este grupo enfermedades primarias del miocardio (miocardiopatías), trastornos arrítmicos sin cardiopatía estructural y enfermedades de la aorta hereditarias.

La cardiogenética puede considerarse una disciplina relativamente nueva que ha presentado un crecimiento exponencial desde comienzos de la década de los 90, cuando se identificaron los primeros genes relacionados con la miocardiopatía hipertrófica (MH). En los últimos 30 años la genética se ha integrado progresiva y de forma creciente en la práctica clínica diaria de los cardiólogos siendo necesario tener ciertos conocimientos sobre asesoramiento genético y bases genéticas de las enfermedades cardiovasculares. Identificar la variante o variantes genéticas causales de una enfermedad permite orientar el estudio de las familias y saber qué sujetos necesitan seguimiento periódico por estar en riesgo. También sirve para orientar el pronóstico en algunos pacientes y para la toma de decisiones clínicas en casos concretos ya que cada vez hay más información sobre cómo evolucionan ciertas cardiopatías debidas a una alteración genética en concreto. Además, en los últimos años han comenzado a desarrollarse tratamientos experimentales dirigidos específicamente contra ciertas cardiopatías en función de la genética alterada.

En el presente tema se expondrán primero generalidades y conceptos básicos sobre los patrones de herencia que permiten entender cómo se transmiten las enfermedades cardiovasculares hereditarias, se explicarán aspectos relevantes del estudio genético y su interpretación y finalmente se abordarán los principios de la genética de las cardiopatías familiares, su implicación clínica y las últimas recomendaciones internacionales al respecto.

2. Patrones de herencia

El descubrimiento de los primeros genes en relación con patología cardiovascular se hizo en el seno de familias con fenotipos severos y con alta penetrancia (concepto explicado en el apartado 2.1.). Esto dio lugar al concepto de las cardiopatías familiares como enfermedades monogénicas; sin embargo esta percepción ha cambiado en los últimos años pasando a un concepto mucho más amplio. Las evidencias a favor de que el binomio “un gen-una enfermedad” es en realidad una simplificación son crecientes y hoy se sabe que la presencia y la severidad del fenotipo no dependen de una única mutación en la mayoría de los casos. Sin embargo, aunque con ciertas limitaciones que se desarrollarán en el capítulo, las leyes básicas de la herencia genética siguen vigentes para comprender cómo se transmiten las enfermedades cardiovasculares hereditarias dentro de una familia.

En este apartado se explicarán las generalidades de los patrones de herencia clásicos autosómico, recesivo y mitocondrial y se abordarán las peculiaridades de las enfermedades con herencia ligada al cromosoma X en mujeres así como los factores modificadores de los patrones de herencia clásicos. Finalmente se introducirán los conceptos de herencia compleja oligogénica y poligénica aplicados a las cardiopatías familiares.

2.1. Herencia autosómica dominante

Una enfermedad autosómica dominante (AD) es aquella que se manifiesta en heterocigosis, esto es, cuando el sujeto porta un alelo normal y un alelo mutado. Cada gameto del sujeto contendrá o el alelo mutado o el alelo no mutado con una probabilidad del 50% para cada caso.

Por tanto, cada descendiente de dicho paciente tendrá un 50% de posibilidades de heredar el alelo mutado y en consecuencia la enfermedad familiar. El fenotipo se manifiesta por tanto en estado de heterocigosis. La homocigosis en este patrón es menos frecuente y en ese caso la afectación puede ser más grave. Clásicamente, el patrón de herencia AD puede reconocerse por las siguientes características:

- ▮ Hay similar proporción de varones y mujeres afectados y se puede ver la transmisión directa varón-varón.
- ▮ Existen pacientes afectados en todas las generaciones. (Verticalidad en la línea de afectados).
- ▮ Se observan todas las formas de transmisión entre pacientes de diferentes sexos. En particular la transmisión varón-varón permite excluir la herencia ligada al cromosoma X.

La **Imagen 1** muestra un árbol genealógico prototipo de herencia AD en una familia afectada con amiloidosis cardíaca por transtirretina hereditaria familiar (ATTRv).

La mayoría de la enfermedades cardiovasculares hereditarias presentan un patrón AD si bien en la práctica clínica no se ajustan estrictamente a estos conceptos clásicos. Ello es debido, entre otros factores, a los fenómenos de expresividad variable, penetrancia incompleta y pleiotropía.

Expresividad variable

Las características clínicas de las enfermedades autosómicas dominantes pueden ser extremadamente variables de persona a persona, incluso en la misma familia. Estas diferencias entre individuos portadores de la misma mutación se denomina expresividad variable.

Así, por ejemplo, en una familia con miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (MAVD) los portadores de una variante patogénica en *PKP2* pueden mostrar distinta severidad de la enfermedad al diagnóstico, desde formas clínicas muy graves en forma de arritmias ventriculares como debut clínico hasta formas asintomáticas que se diagnostican por el screening familiar.

Penetrancia

Se refiere a la proporción de sujetos con un determinado genotipo que presenta el fenotipo asociado con la mutación. En muchas cardiopatías de base genética con herencia AD existe penetrancia incompleta lo que implica que algunos individuos heterocigotos para variantes genéticas asociadas a enfermedades AD no desarrollan manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Puesto que el fenotipo se puede desarrollar a lo largo de la vida de un individuo, al considerar el concepto de penetrancia se debe tener en cuenta la edad de los individuos que están siendo evaluados; la ausencia de fenotipo en individuos jóvenes no implica que el paciente no vaya a desarrollar la patología.

Por este motivo, habitualmente se describe el porcentaje de individuos que ha desarrollado la enfermedad (penetrancia) a una determinada edad. El fenómeno de penetrancia incompleta podría deberse al resultado de la acción modificadora de otros genes y/o la interacción con factores ambientales.

Pleiotropía

Se denomina pleiotropía al fenómeno por el cual mutaciones en un mismo gen dan lugar a fenotipos aparentemente no relacionados. La separación convencional entre “genes cardíacos que codifican para proteínas estructurales” vs “genes cardíacos que codifican para canales” hace suponer que la proteína resultante es responsable de una sola función. Esta idea de “un gen- una proteína- un fenotipo” implicaría que las variantes genéticas anómalas ocasionan manifestaciones clínicas concretas y consistentes porque el fenotipo se manifiesta directamente por la pérdida o ganancia de función resultante de la mutación. En realidad en las enfermedades cardiovasculares hereditarias, las evidencias actuales muestran que muchos genes son pleiotrópicos. La proteína codificada por un determinado gen tiene distintas funciones además de la más evidente o reconocida lo que determina que puedan aparecer fenotipos aparentemente no relacionados. Algunos ejemplos de genes pleiotrópicos conocidos implicados en patología cardiovascular con *PKP2*, *LMNA*, *SCN5A* o *RYR2*. Para una revisión más profunda de este concepto puede revisarse la referencia 3 incluida en la bibliografía.

La combinación de expresividad variable, penetrancia incompleta y pleiotropía hacen que incluso en enfermedades con un patrón de herencia AD, como son la mayoría de las enfermedades cardíacas de base genética, no exista clara correlación genotipo- fenotipo.

Mutaciones “de novo”

Aunque clásicamente los pacientes afectados por una enfermedad AD con alta penetrancia tienen padres afectados, es posible que una enfermedad genética de estas características aparezca en un individuo en el que no existe historia familiar. Este fenómeno puede explicarse por la aparición de una mutación “nueva” (no heredada) en el individuo afectado (tras descartar no paternidad). En este caso, el riesgo de trasmisión a la descendencia será, siguiendo las reglas de herencia autosómica dominante, del 50%. En algunas enfermedades cardíacas de base genética el porcentaje de mutaciones “de novo” es relativamente elevado como es el caso del Síndrome de QT largo (SQTL), en la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) o en el Síndrome de Marfan (SM).

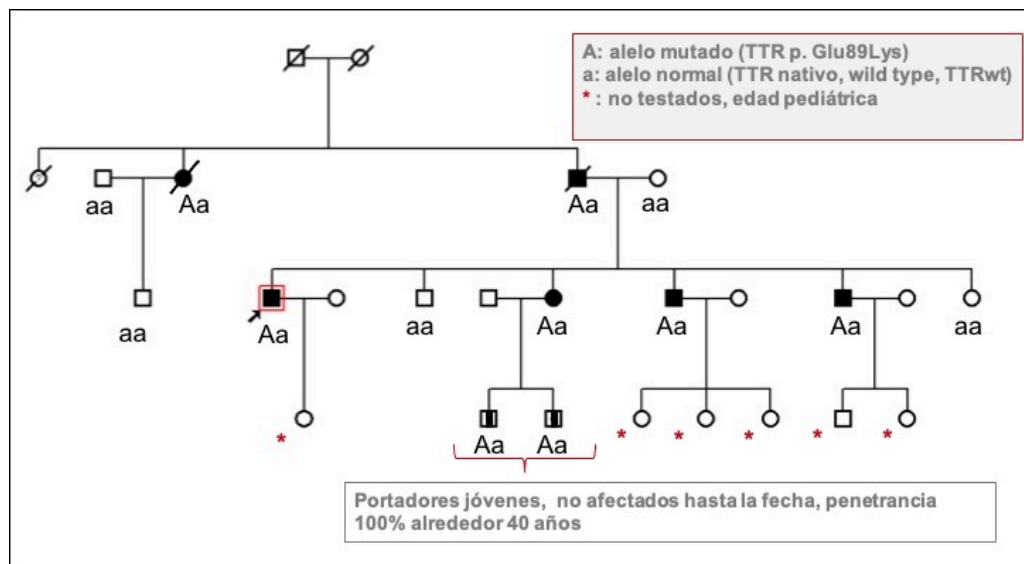


Imagen 1. Árbol genealógico con ejemplo de herencia autosómica dominante. El caso índice (señalizado con un flecha) es un varón con MH con fisiología restrictiva con diagnóstico final de ATTRv. Su padre y tía paterna presentaron un cuadro clínico similar y ambos fallecieron por insuficiencia cardíaca. En el árbol genealógico se observa que todos los hermanos portadores (2 hombres y una mujer) están afectados. La penetrancia en la familia es del 100% a partir de los 40 años; dos sujetos adultos jóvenes son portadores asintomáticos pero es probable que desarrollen síntomas cardíacos y/o neurológicos en la evolución.

2.2. Herencia autosómica recesiva

Las enfermedades autosómicas recesivas (AR) se manifiestan sólo cuando el sujeto es portador de dos alelos mutados, es decir, el fenotipo aparece en estado de homocigosis. Los individuos heterocigotos para estos alelos mutantes no tienen manifestaciones clínicas de la enfermedad, y se denominan portadores. El árbol genealógico típico de enfermedades con herencia recesiva (**Imagen 2**) es muy diferente al de enfermedades autosómicas dominantes; habitualmente no se identifican afectados en diferentes generaciones, y los diferentes afectados son generalmente hermanos. (Horizontalidad en la línea de afectados). En el caso de dos padres heterocigotos y por tanto sanos (que es la situación más frecuente), el riesgo de recurrencia de la enfermedad para cada embarazo es del 25%. De este modo su descendencia tiene un 25% de posibilidades de ser homocigotos afectados (con dos alelos mutados), el 25% de posibilidades de ser homocigotos no afectados (con dos alelos no mutados) y el 50% de ser heterocigotos (portadores no afectados). Las siguientes características apoyan el patrón de herencia autosómico recesivo:

- └ La enfermedad afecta a mujeres y a varones en la misma proporción.
- └ Habitualmente afecta a individuos en una única generación (hermanos) y no ocurre en las generaciones subsecuentes.
- └ La consanguineidad predispone a su aparición.

Existen algunas cardiopatías familiares que muestran este patrón de herencia, aunque en general son enfermedades muy raras. Como ejemplo paradigmático encontramos la enfermedad de Naxos y sus variantes, un tipo peculiar de miocardiopatía arritmogénica ventricular que asocia un síndrome cutáneo y que se debe a mutaciones en los genes placoglobina (JUP) y desmoplaquina (DSP).

Pseudo-dominancia

La descendencia de un individuo homocigoto para una enfermedad autosómica recesiva con un individuo heterocigoto para la misma mutación, tiene un 50% de posibilidades de heredar dos alelos mutados, y por tanto estar afectado. Por este motivo, este caso particular de herencia autosómica recesiva se denomina fenómeno de pseudo-dominancia.

Heterocigosidad compuesta

La existencia de diferentes mutaciones en el mismo locus se denomina heterocigosidad compuesta. Algunos individuos afectados por enfermedades autosómicas recesivas no son homocigotos, sino que presentan heterocigosidad compuesta.

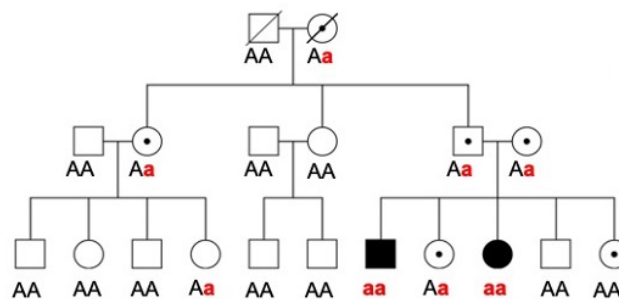


Imagen 2. Árbol genealógico con ejemplo de herencia autosómica recesiva. A: alelo no mutado. a: alelo mutado. Las figuras sombreadas representan sujetos afectados. Las figuras con un punto en el centro representan sujetos portadores que no manifiestan la enfermedad.

2.3. Herencia ligada al sexo

Se refiere a patrones de herencia de los genes localizados en el cromosoma X. Clásicamente se han utilizado los mismos términos recesivo y dominante acuñados para las enfermedades autosómicas para definir los patrones de herencia de las enfermedades ligadas a X.

2.3.1. Herencia dominante ligada a X

En este patrón de herencia tanto los varones como las mujeres están afectados, pero habitualmente existe una mayor proporción de mujeres afectadas que de varones. Ello es debido a que en varones la expresión suele ser más grave y, a veces, letal, incluso intraútero.

Una característica que permite identificar este tipo de herencia en el árbol familiar es que los varones afectados transmiten la enfermedad a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos varones. En el caso de mujeres afectadas heterocigotas, todos sus hijos (varones y mujeres) tiene un riesgo del 50% de ser afectados. (Se asemeja de este modo con la herencia AD).

2.3.2. Herencia recesiva ligada a X

Clásicamente en este tipo de herencia hay sólo varones afectados en la familia debido a que estos sujetos portan el alelo mutante en su único cromosoma X (hemicigotos). Las mujeres heterocigotas son portadoras; sus hijos varones tienen 50% de riesgo de ser afectados y sus hijas mujeres tienen 50% de riesgo de ser también portadoras. No existe la transmisión directa varón-varón, pero todas las hijas de hombres afectados serán portadoras obligadas.

Si bien es cierto que clásicamente se habla de herencia dominante y recesiva ligada al X por analogía con los trastornos autosómicos, actualmente se tiende a abandonar dicha terminología porque no refleja la expresividad variable de algunas de estas enfermedades ni los múltiples mecanismos que puede llevar a la manifestación de la enfermedad en las mujeres heterocigotas.

Un abordaje más actual consiste en denominar a estas patologías en cuanto a herencia se refiere con el término global de “herencia ligada al cromosoma X”. La **tabla 1** muestra ejemplos de genes localizados en el cromosoma X que pueden dar lugar a fenotipos con afectación cardíaca.

Gen	Patología
DMD	Distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular Becker
EMD	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
FLNA	Distrofia valvular mixomatosa
FHL1	Miocardiopatía Hipertrófica
GLA	Enfermedad de Fabry
LAMP2	Enfermedad de Danon
XK	Síndrome de McLeod
ZIC3	Trasposición de las grandes arterias

Tabla 1. Enfermedades con afectación cardíaca y herencia ligada al cromosoma X.

Aunque en términos globales en los trastornos clásicamente considerados “recesivos” ligados al X la proporción de varones afectados es mucho mayor que la de mujeres, en algunas de estas patologías las leyes básicas mendelianas no se cumplen y podemos identificar mujeres heterocigotas afectadas, incluso con presentaciones clínicas graves.

Un ejemplo paradigmático en el ámbito de las cardiopatías hereditarias es la Enfermedad de Fabry. En estos casos se desaconseja utilizar el término de “portadora” para evitar una infraestimación de la severidad de la enfermedad en las mujeres.

2.3.3. Mujeres sintomáticas en enfermedades con herencia ligada a X

Fenómeno de inactivación aleatoria del cromosoma X

En los mamíferos, para evitar que las células femeninas (XX) expresen el doble de genes del cromosoma X que las masculinas (XY), una copia del cromosoma X es inactivada en cada célula femenina durante el periodo embrionario muy precozmente.

En los seres humanos este proceso ocurre en la fase final del blastocisto (aproximadamente a los 15 días de gestación) y la decisión de cuál de los cromosomas X se inactiva ocurre al azar. El fenómeno de inactivación aleatoria del cromosoma X se conoce también como **lionización**. El proceso se inicia controlado por un locus en el cromosoma X denominado el centro de inactivación del X (XIC) donde se encuentran dos genes reguladores que controlan la inactivación del cromosoma: *XIST* y *TSIX*.

Una vez que una célula progenitora en el embrión temprano se compromete a inactivar el cromosoma X paterno o el X materno, el patrón de inactivación muestra herencia clonal: todos los descendientes de la célula dentro del linaje celular resultante llevan el mismo patrón de inactivación de X que la célula progenitora. Este proceso es muy estable y en general permanente. Es importante reseñar sin embargo que no todos los genes del X están inactivos, de hecho se estima que en el ser humano alrededor de un 20-25% de los genes esquivan este proceso de inactivación. Las mujeres pueden considerarse en consecuencia “mosaicos”: en cada tejido existen dos líneas celulares: una en las que se inactiva el X paterno y otra en las que se inactiva el X heredado de la madre.

El fenómeno de lionización explica por qué las mujeres son menos susceptibles a padecer enfermedades en relación con variantes patogénicas en el cromosoma X: no son homocigotas para el alelo mutado como los varones, y una buena parte de sus células no expresan la variante al tener inactivo el cromosoma X con la mutación. El porcentaje de células con el alelo normal suele ser suficiente para evitar el desarrollo de la enfermedad.

Una mujer portadora de una mutación en un gen localizado en el cromosoma X puede, sin embargo, desarrollar la enfermedad en las siguientes situaciones:

Inactivación preferencial/no aleatoria del X

En ocasiones el fenómeno de lionización no es aleatorio lo que da lugar a la posibilidad de que el cromosoma X activo en la mayoría de las células somáticas de una mujer sea el que porta el alelo mutado. Ello puede deberse a varios mecanismos:

- ▮ Selección y expansión clonal de células mutadas post -inactivación. Esto ocurre cuando la mutación causal de la enfermedad confiere por sí misma una ventaja proliferativa a las células en las que por azar el cromosoma X activo es el que porta la mutación. De este modo las células con el alelo mutado activo serán las que sobrevivirán preferencialmente y se expandirán en detrimento de las células cuyo alelo nativo “sano” es el activado.
- ▮ Mutaciones en el gen regulador de la inactivación (*XIST*).
- ▮ Traslocación autosómica.

La inactivación no aleatoria del X es uno de los mecanismos más comúnmente utilizados para explicar que una mujer heterocigota presente manifestaciones clínicas de la enfermedad. La distrofia muscular de Duchenne es un buen ejemplo de este mecanismo. Es la distrofia muscular más frecuente y se asocia a afectación cardíaca progresiva y grave en la mayor parte de los pacientes. Presenta un patrón de herencia recesivo ligado a X (aunque hasta en el 25% de los casos están causados por mutaciones “de novo” por lo que no siempre es fácilmente reconocible a partir de la historia familiar). La enfermedad afecta fundamentalmente a los varones pero existen casos descritos de mujeres afectadas debido a traslocaciones X-autosoma. De hecho, el fenómeno de traslocación en mujeres afectadas con Duchenne fue la clave que permitió identificar la localización del gen *DMD*, responsable de la patología.

Reactivación de un cromosoma previamente silenciado

La reactivación de un cromosoma previamente silenciado puede dar lugar a enfermedad.

Ausencia o deficiencia en el mecanismo de corrección cruzada o “cooperación metabólica”

La enfermedad de Fabry es una enfermedad lisosomal resultante del déficit enzimático de alfa-galactosidasa, proteína codificada por el gen *GLA* ubicado en el cromosoma X. Las mutaciones conocidas en *GLA* ocasionan un cuadro multisistémico con afectación renal, cardíaca y neurológica entre otros.

Clásicamente se manifiesta de forma precoz en los varones donde la insuficiencia renal y la miocardiopatía son muy graves. Las mujeres heterocigotas portadoras de mutaciones en el gen *GLA* presentan síntomas con frecuencia, hasta en un 60-70% de los casos, y en ocasiones incluso desarrollan una enfermedad tan grave como la de los varones.

Cabe reseñar aquí que las enzimas lisosomales se secretan en el espacio extracelular donde pueden ser captadas por células vecinas (incluidas células defectuosas incapaces de sintetizar sus propias enzimas) mediante un proceso de endocitosis. A este fenómeno se le denomina corrección cruzada o cooperación metabólica.

En el caso de la E. Fabry, la captación de la enzima alfa galactosidasa es muy baja en comparación con otras enzimas lisosomales en las células defectuosas, un fenómeno que además parece empeorar con el tiempo. Este mecanismo, junto con la propia severidad de la mutación en *GLA* parecen ser los principales mecanismos que explican la afectación clínica de las mujeres con Fabry.

Homocigosis y monosomía del cromosoma X

Una mujer puede ser homocigota si hereda un alelo mutado de una madre portadora y otro de un padre afectado, o si hereda un alelo mutado de uno de sus progenitores y tiene una mutación “de novo” en el otro alelo, pero estos fenómenos son muy poco comunes. De igual modo, las mujeres con una única copia del cromosoma X (Síndrome de Turner) pueden manifestar una enfermedad recesiva ligada a X como la distrofia muscular de Duchenne.

De forma adicional, el fenotipo de las mujeres heterocigotas, dependerá, al igual que en sus familiares varones, de la mutación particular y de la existencia de otras variantes autosómicas o en el cromosoma X que pueden actuar como modificadores.

2.4. Herencia mitocondrial

Además del ADN nuclear, cada una de las células del organismo contiene miles de mitocondrias que portan una doble hélice de ADN circular de 16.6 Kb que codifica 37 genes. Las mitocondrias son más abundantes en los tejidos con mayores requerimientos energéticos como el cerebro y el músculo.

Las enfermedades con herencia mitocondrial son un grupo heterogéneo de trastornos que afectan fundamentalmente al sistema nervioso central, musculo esquelético y corazón y que solo pueden transmitirse por línea materna debido a que en el ovocito se destruyen todas las mitocondrias paternas y la gran mayoría de las maternas, de forma que solo las mitocondrias maternas que no se destruyen se multiplican.

En la mayor parte de las personas el ADN de las diferentes mitocondrias es idéntico (individuo homoplásmico). Sin embargo, si ocurre una mutación inicialmente habrá dos poblaciones de ADN mitocondrial (individuo heteroplásmico). La proporción de mitocondrias que portan el ADN mutado puede variar de un tejido a otro y puede justificar también la diferente severidad fenotípica observada en las enfermedades mitocondriales. Todos los hijos de una mujer portadora pueden estar afectados, si bien el grado de afectación puede ser muy variable, en función del grado de heteroplasmia de cada uno de ellos.

Con respecto a los patrones de herencia de las enfermedades mitocondriales, es importante recordar que son un grupo de patologías que incluyen todos los fenotipos resultantes de la alteración de la función mitocondrial (fosforilación oxidativa), y que pueden ser causadas por mutaciones en genes del ADN mitocondrial o por mutaciones en genes del ADN nuclear. Solo tendrán un patrón de herencia matrilineal (mitocondrial) aquellas causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial.

2.5. Otros elementos modificadores de los patrones de herencia

Anticipación

Se denomina anticipación al fenómeno por el cual en enfermedades AD la enfermedad se manifiesta a una edad más temprana en la descendencia que el progenitor afectado, o cuando la severidad de la enfermedad aumenta en las generaciones subsecuentes.

La distrofia miotónica es un buen ejemplo. Se trata de una enfermedad AD que se produce por la repetición del triplete CTG en la región 3' no codificante del gen *DMPK*. La severidad de la enfermedad es mayor en los individuos con un mayor número de repeticiones.

El número de repeticiones del triplete CTG puede aumentar de generación en generación. En el caso particular de la distrofia miotónica la expansión del triplete inestable ocurre predominantemente en la meiosis materna, dando lugar a un fenómeno de anticipación con mayor severidad de la enfermedad en los descendientes cuando esta se hereda de la madre.

Mosaicismo

Se refiere a la situación en la que un individuo o una parte de un individuo está formado por más de una línea celular debido a un error en la mitosis que puede ocurrir en cualquier estadio tras la concepción. El mosaicismo somático o germinal puede dar lugar de patrones de herencia y rasgos fenotípicos inusuales.

El mosaicismo somático permite explicar en enfermedades monogénicas la aparición ocasional de fenotipos menos severos o limitados a una localización del organismo. El mosaicismo germinal implica que la mutación está presente sólo en una proporción de las células germinales.

Este fenómeno permite explicar la aparición de enfermedades autosómicas dominantes o ligadas a X (p.e. distrofia muscular) en varios de los hijos de padres fenotípicamente normales. Por tanto, al proporcionar consejo genético a progenitores con un hijo con una enfermedad AD o ligada a X presumiblemente causada por una mutación de novo, es importante recordar que puede tratarse de un caso de mosaicismo germinal, en cuyo caso si existiría riesgo de recurrencia en los futuros hijos.

Imprinting

El fenómeno de impronta genética (imprinting) es un fenómeno por el que ciertos genes son expresados de forma diferente dependiendo de si se han heredado del padre o de la madre.

La impronta genética tiene lugar en una pequeña proporción de los genes (<1%) para los cuales la expresión diferencial de los alelos (materna vs. paterna) puede ocurrir en todas las células somáticas, o sólo en determinados tejidos o momentos evolutivos. Se trata de un fenómeno epigenético, la secuencia de ADN no está afectada. Se produce por metilación de los alelos en las denominadas regiones metiladas diferencialmente (DMRs: differential methylated regions) en las que existen regiones de control del imprinting. En estos genes una mutación sólo tendrá efecto si está presente en la copia activa del gen (materna o paterna).

El sexo como modulador de los patrones de herencia

En algunas cardiopatías familiares con patrón de herencia AD la enfermedad se expresa con mayor frecuencia en un sexo que en otro. Así, por ejemplo en la miocardiopatía arritmogénica, los pacientes varones tienden a tener una mayor expresión de la enfermedad y una afectación más severa. La influencia del sexo en la expresividad de la enfermedad puede deberse a diferentes mecanismos, entre ellos efectos hormonales.

El efecto directo de las hormonas sexuales en la presentación clínica y el pronóstico de los pacientes con miocardiopatía arritmogénica se ha demostrado recientemente. Si bien este efecto no está directamente relacionado con los patrones de herencia puede modificar el patrón clásico autosómico dominante por su impacto sobre la expresividad de la enfermedad.

2.6. Rasgos complejos: herencia oligogénica y poligénica

Como se ha explicado, las leyes de herencia mendelianas, aunque permiten identificar el modo de transmisión de las enfermedades hereditarias, están sujetos a muchas modificaciones. La realidad es que las enfermedades cardiovasculares hereditarias pocas veces se ajustan perfectamente a los patrones clásicos de la herencia monogénica.

Las variantes genéticas que contribuyen a los distintos fenotipos cardíacos varían en frecuencia y en magnitud de efecto con una relación inversa entre ambas, de modo que variantes que implican un cambio severo son muy raras y las que producen un pequeño cambio son más frecuentes.

Las variantes genéticas muy raras que implican un gran cambio se ajustan mucho mejor a la herencia mendeliana y permitieron en su momento la identificación de los primeros genes asociados con fenotipos cardíacos (*MYH7* en MH; *KCNQ1* en el SQT).

Sin embargo, salvo excepciones, la identificación de la variante patogénica considerada causal de la enfermedad tiene un impacto limitado a la hora de predecir determinados aspectos clínicos muy relevantes para los familiares portadores como son la penetrancia, la edad de aparición de la enfermedad, su modo de progresión o la aparición de eventos arrítmicos graves, muerte súbita o insuficiencia cardíaca.

Ya se ha comentado que la penetrancia incompleta y la expresividad variable son fenómenos muy comunes en las cardiopatías familiares con herencia AD, que son la mayoría. Atribuir estas patologías al efecto exclusivo de una variante en un gen determinado es probablemente una simplificación en la mayoría de los casos.

2.6.1. El papel de los moduladores genéticos

El fenotipo final particular de cada paciente dependerá de múltiples factores, probablemente interrelacionados, además del defecto genético principal. Además de factores ambientales y epigenéticos ya comentados, existen otras variantes genéticas (modificadores genéticos) que interaccionan con el defecto primario modificando la expresión de la enfermedad. Los modificadores genéticos pueden actuar en ambos sentidos: exacerbando la gravedad de la enfermedad y/o provocando su manifestación más precoz o bien protegiendo al portador del desarrollo de la patología.

La identificación de estas variantes genéticas que actúan como modificadores del fenotipo es un reto en la actualidad. Es muy probable que su relevancia difiera según qué patologías y que sean distintas según las poblaciones. Seguramente en muchos casos se trate de combinaciones de variantes comunes que tienen un pequeño efecto y variantes raras con un efecto individual intermedio o mayor.

Recientemente se ha descrito el papel que tienen los elementos reguladores en *cis* sobre la penetrancia de variantes patogénicas codificantes. Los elementos reguladores en *cis* son regiones del genoma no codificantes que regulan la transcripción de genes cercanos. Determinadas variantes génicas localizadas en los elementos reguladores actúan como modificadores de variantes causales de patología controlando la cantidad de ARN mensajero y por tanto, la dosis de producto génico expresado. Variantes patogénicas localizadas en haplotipos que regulan al alza la expresión de la proteína “mutada” se asocian con mayor penetrancia clínica. En contraposición, variantes patogénicas localizadas en haplotipos que regulan negativamente la expresión génica se traducen en menor penetrancia de la enfermedad. A modo de ejemplo, la regulación mediada por estas variantes localizadas en regiones no codificantes se ha postulado como uno de los mecanismos para explicar la penetrancia incompleta en el SQT1 tipo 1.

2.6.2. Herencia oligogénica y poligénica

Diferentes genes pueden contribuir de forma aditiva al carácter hereditario o bien interaccionar de otras formas muy distintas. La herencia digénica implica que la patología se produce por el efecto aditivo de mutaciones heterocigóticas en dos genes diferentes.

El concepto de herencia oligogénica implica que un pequeño número de genes puede estar implicado en la etiología de una patología con un efecto aditivo. El número de variantes necesarias para alcanzar un umbral clínico, en el que se manifieste la enfermedad probablemente varía en función de la patología y dentro de una misma enfermedad. En todas las patologías cardíacas hereditarias hay un porcentaje variable de pacientes con fenotipo claro en los que no se identifica ninguna variante causal. Algunos casos pueden deberse a mutaciones no descritas en genes conocidos o mutaciones en regiones intrónicas o reguladoras. Sin embargo, la existencia de numerosos casos sin agregación familiar hace suponer que algunos de ellos pueden deberse a herencia oligogénica o poligénica. En los casos esporádicos (excluyendo variantes de novo y herencia recesiva) la presencia de una variante rara y por tanto con alta penetrancia no identificada es poco probable.

En resumen, podemos concluir que el binomio clásico de “un gen-una enfermedad” debe sustituirse por un concepto mucho más amplio. La genética de las enfermedades cardiovasculares hereditarias se presenta como un espectro continuo que abarca desde unas pocas enfermedades verdaderamente monogénicas, donde el umbral clínico se alcanza por el efecto de una sola variante muy poco común, hasta enfermedades con herencia poligénica donde se requiere el efecto de múltiples variantes para producir fenotipo. En la mayoría de los casos los modificadores genéticos son clave para definir la clínica final del paciente.

RECUERDA

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV) hereditarias presentan herencia autosómica dominante pero con penetrancia incompleta y expresividad variable.

Las mujeres pueden estar afectadas, incluso con presentaciones clínicas graves, en algunas enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X. (ej: enfermedad de Fabry).

Las enfermedades mitocondriales afectan sobre todo al corazón, sistema nervioso y músculo esquelético. Pueden deberse a mutaciones tanto en el ADN nuclear como en el ADN mitocondrial. En este último caso se transmiten sólo por línea materna.

El concepto actual de herencia en las ECV hereditarias se entiende como un espectro continuo que abarca desde una minoría de enfermedades puramente monogénicas hasta una mayoría de patologías con herencia oligogénica e incluso poligénica.

3. El estudio genético en las enfermedades cardiovasculares

3.1. Selección de pacientes

Las indicaciones de estudio genético según las diferentes patologías se indica en los apartados correspondientes. Una vez que se considera indicada su realización, el paciente a testar idealmente debe ser el más afectado dentro de la familia. Este abordaje aumenta la probabilidad de identificar variantes génicas relevantes en el estudio que expliquen la patología familiar. Previamente debe realizarse una historia familiar recabando información de al menos 3 generaciones. El árbol familiar permite identificar patrones de herencia, identificar sujetos en riesgo y sujetos afectados que podría haber pasado desapercibidos.

3.2. Tipos de estudios genéticos

Con respecto a los genes a testar, hay que tener en cuenta en primer lugar que el solapamiento entre fenotipos es común, incluso a veces dentro de una misma familia y que el mismo gen puede ocasionar distintos fenotipos. Existen documentos de consenso tanto a nivel europeo como en Norteamérica (ver referencias bibliográficas 6, 9, 17) sobre la lista mínima de genes a testar según la patología que difieren ligeramente entre sí. No obstante, este listado “mínimo” cambia continuamente según se va generando evidencia. Además, el número, tipo y tecnologías disponibles para la secuenciación genómica se ha incrementado al mismo tiempo que se han reducido los costes. En poco años se ha pasado de la posibilidad de secuenciar unos pocos genes con técnicas tipo Sanger a secuenciar paneles de genes muy amplios e incluso todo el exoma (región codificante) y genoma con técnicas de secuenciación masiva (*Next-Generation Sequencing*, NGS). En la actualidad, los paneles que incorporan decenas de genes relacionados con el fenotipo cardiovascular se han convertido en el modo estándar de genotipar a un paciente con miocardiopatía, arritmia o aortopatía hereditaria.

Los paneles amplios tienen la ventaja de aumentar la probabilidad de identificar una o varias variantes relevantes relacionadas con la enfermedad, pero se identifican también un gran número de variantes de significado incierto lo que hace muy compleja la interpretación de los estudios. Idealmente el test escogido debe poder detectar no sólo mutaciones puntuales, sino también grandes reordenamiento génicos (deleciones, duplicaciones) conocidas como CNV (“copy number variants”). Esto es especialmente relevante en algunos fenotipos como en la miocardiopatía arritmogénica o el síndrome de Marfan.

3.3. Interpretación resultados

Para determinar si una variante detectada se asocia con el fenotipo es fundamental valorar las características clínicas del paciente, la fuerza de la asociación del gen con la enfermedad (no todos los genes incluidos en los paneles tienen igual evidencia de asociación), y la patogenicidad de la variante.

Con respecto a la patogenicidad de las variantes, para unificar criterios, se ha aceptado por consenso que la nomenclatura de las variantes siga la clasificación propuesta por el “American College of Medical Genetics and Genomics” (ACMG) (ver referencia 15) que agrupa las variantes en patogénicas (“pathogenic”, P), posiblemente patogénicas (LP, acrónimo en inglés de “likely pathogenic”), variantes de significado incierto (VUS, acrónimo en inglés “variant of unknown significance”), probablemente benignas (LB “likely benign”), benignas (B).

Como norma general, únicamente las variantes LP o P que estén relacionadas con la patología deben informarse como potencialmente causales y/o relacionadas con el fenotipo. Se acepta por consenso que las variantes LP/P tienen suficiente evidencia como para guiar el manejo clínico y testar a los familiares independientemente del fenotipo. Las variantes tipo VUS relacionadas con el fenotipo pueden informarse, pero no deben utilizarse con fin clínico ni tampoco para hacer estudio en cascada al resto de familiares. Igualmente debe tenerse cautela con variantes que cumplan criterios de patogenicidad por ACMG en genes del panel cuya relación con el fenotipo no sea inequívoca o definitiva.

Una característica distintiva de los estudios genéticos es que puede ser necesario reinterpretar y reclasificar algunas variantes a lo largo del tiempo a medida que se genera evidencia. Variantes tipo VUS pueden reclasificarse como LP/P a medida que se conocen datos de cosegregación o información sobre casos índices. Inversamente, variantes previamente consideradas LP/P pueden reclasificarse como VUS o incluso LB/B, a medida que se tiene información de bases de datos poblacionales muy amplias.

RECUERDA



El estudio genético inicial debe indicarse en el caso familiar con fenotipo más severo, nunca en sujetos no afectados.

Un árbol genealógico de al menos 3 generaciones es de gran ayuda para identificar patrones de herencia así como sujetos en riesgo y afectados que hayan pasado desapercibidos.

Las técnicas de secuenciación masiva (NGS) de paneles de genes son el modo estándar actual de genotipado en la mayoría de las ECV. El principal inconveniente es la detección de variantes de significado incierto.

Sólo las variantes génicas clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP) (criterios de la ACMG) deben informarse como potencialmente relacionadas con el fenotipo.

Las variantes génicas P/LP pueden utilizarse para testar a los familiares del caso índice, independientemente de su fenotipo. A las variantes de significado incierto (VUS) no se les puede atribuir causalidad. Las variantes tipo VUS tampoco deben utilizarse para hacer cribado a los familiares.

4. Genética de las miocardiopatías

4.1. Miocardiopatía hipertrófica y fenocopias

La miocardiopatía hipertrófica es la enfermedad primaria del miocardio hereditaria más frecuente, afectando a 1 de 500 sujetos en la población general. El patrón de herencia más habitual es AD en relación con variantes en genes sarcoméricos que muestran una penetrancia incompleta y expresividad variable. La rentabilidad del estudio genético se estima entre un 40-60%, los sujetos con historia familiar de MH tienen mayor probabilidad de presentar una variante genética causal.

Aproximadamente un 10% de los casos de MH están relacionados con enfermedades genéticas de “causa no sarcomérica” incluyéndose aquí enfermedades metabólicas, neuromusculares, mitocondriales, cuadros sindrómicos (p.e. rasopatías) o amiloidosis por transtirretina. Todas estas entidades se conocen como “fenocopias” de MH. Aunque pueden tener asociados otros síntomas o signos clínicos que orientan a un diagnóstico específico, pueden cursar también como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) aislada siendo difícil de distinguir fenotípicamente de una enfermedad sarcomérica.

Pese al avance en el conocimiento de nuevos genes y mecanismos de enfermedad, en un 25-30% de pacientes con MH la enfermedad se considera de etiología desconocida.

Las variantes patogénicas en *MYBPC3* (gen que codifica la proteína de unión a la miosina C) y *MYH7* (gen de la cadena pesada de la beta miosina) suponen el 80% del total de casos en los que se logra identificar una mutación causal. La mayoría de las variantes patogénicas en *MYBPC3* crean un codón de terminación prematuro originando una proteína truncada. Por el contrario, la mayoría de las variantes genéticas causales en *MYH7* consisten en sustitución de aminoácidos (variantes missense) de modo que la proteína se sintetiza en cantidad normal pero no puede funcionar correctamente. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta mutaciones en otros genes sarcoméricos, principalmente *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *TNNC1*, *ACTC1*, *ACTN2*, *MYL2*, *MYL3*. Otros genes no sarcoméricos se han implicado en el desarrollo de MH aislada aunque son muy minoritarios. En líneas generales la expresividad clínica para las variantes patogénicas en MH es muy variable, incluso para una misma mutación en sujetos de una misma familia por lo que no pueden establecerse claras relaciones genotipo-fenotipo.

Con respecto a las fenocopias, existen al menos 12 genes responsables de distintos síndromes clínicos que pueden cursar con MH, incluso de manera aislada (**ver tabla 2**). Identificar estas variantes patogénicas es relevante ya que estas patologías pueden tener una evolución y curso clínico distinto de la enfermedad sarcomérica y en algunas ocasiones tratamiento específico. Por ello es importante incluirlos en la lista de genes a testar en sujetos con MH. Entre todos ellos destacan:

▮ **LAMP2**; gen responsable de la enfermedad de Danon, con herencia ligada al cromosoma X. Se trata de una glucogenosis rara producida por alteraciones en la proteína asociada con la membrana lisosomal 2 que da lugar a miocardiopatía grave manifestada como MH +/- miocardiopatía dilatada (MD) que en varones se manifiesta en la primera infancia siendo frecuente la necesidad de trasplante cardíaco a edades precoces. Asocia preexcitación cardíaca, miopatía esquelética, retinosis pigmentaria y discapacidad intelectual. Las mujeres portadoras pueden presentar MH o MCD a partir de la segunda o tercera década de la vida.

▮ **PRKAG2**; gen responsable de una glucogenosis que cursa con MH por acumulación de glucógeno no lisosómico en relación con deficiencia de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina 5' (AMPK). Tiene un patrón de herencia AD, puede manifestarse en la infancia y asocia con frecuencia trastornos de conducción y síndrome de Wolff-Parkinson-White, incluso con grados leves de hipertrofia.

▮ **GLA**; gen responsable de la Enfermedad de Fabry, un trastorno metabólico ligado al cromosoma X que causa deficiencia de alfa-galactosidasa. En varones y en presencia de variantes patogénicas que suponen la pérdida total de la actividad enzimática se manifiesta la enfermedad de Fabry clásica con debut típico en la adolescencia cursando con nefropatía grave y MH además de otras afectaciones extracardíacas. Las mujeres están afectadas con frecuencia pese a ser un síndrome ligado al X (ver apartado 2.3.3.) aunque más tardíamente, así como los pacientes que tienen mutaciones que permiten alguna función enzimática residual. En estos casos de “Fabry atípico” la manifestación clínica cardinal suele ser sobre todo cardíaca en forma de MH con o sin proteinuria y suele debutar en edades medias de la vida.

▮ Los genes **PTPN11** y **RAF1** están asociados con rasopatías, un grupo de patologías sindrómicas debidas a una alteración de la vía RAS/MAP Kinasa, la cual desempeña un importante papel en la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Los síntomas suelen comenzar en la infancia. La MH en las rasopatías se manifiesta en aproximadamente un 20-30% de los casos y, aunque los pacientes suelen tener manifestaciones extracardíacas como baja estatura y rasgos dismórficos, estas afectaciones se hacen menos evidentes con el crecimiento y pueden ser muy sutiles y difíciles de detectar en adultos.

↗ Mutaciones en el **gen TTR** son causa de la amiloidosis por transtirretina hereditaria (ATTRv), una rara patología que fenotípicamente puede cursar también como una miocardiopatía restrictiva (ver apartado 4.2).

MH "sarcomérica"	MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3, CSRP3, TNNC1, JPH2
Síndromes que cursan con MH. Pueden observarse casos aislados de HVI.	PLN, CACNA1C, DES, FHL1, FLNC, GLA, LAMP2, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RIT1, TTR

Tabla 2. Lista de genes implicados en MH. Fuente: Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca.

La utilidad del estudio genético en la inmensa mayoría de los casos de MH viene dado por la posibilidad de orientar el estudio familiar e identificar así a los sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad. En casos concretos sirve para identificar o confirmar fenocopias que tienen un curso clínico diferente y/o tratamiento específico.

Los portadores de una variante patogénica causal tienen globalmente peor pronóstico que los sujetos con MH sin identificar mutación causal pero no existe clara relación genotipo-fenotipo y por tanto la información pronóstica que aporta la genética es escasa. Los pacientes con doble mutación sí parecen presentar fenotipos de MH más agresivos y con debut más precoz.

RECUERDA



La rentabilidad del estudio genético en la MH se estima en torno al 40-60% de los casos. En el 80% de los casos con mutación causal identificada, los genes afectados son MYBPC3 y MYH7.

Las fenocopias suponen un 10% de los casos de MH, pero deben descartarse siempre las más importantes ya que el pronóstico y el tratamiento es diferente a la MH "clásica".

La información pronóstica que aporta la genética en la MH, en general, es poco relevante. La utilidad de la genética viene dada por la posibilidad de orientar el estudio familiar e identificar familiares en riesgo.

4.2. Miocardiopatía restrictiva

La miocardiopatía restrictiva (MR) es el tipo menos común de miocardiopatía primaria. Existe evidencia a favor de que en un porcentaje elevado de pacientes la enfermedad tiene un origen genético (hasta el 60% de los casos según algunos trabajos). En estos casos, las variantes patogénicas se identifican fundamentalmente en genes sarcoméricos, compartiendo incluso las mismas mutaciones que para casos de MH. En el seno de familias con "enfermedad sarcomérica" pueden identificarse sujetos con fenotipos de MH y otros con MR, incluso con fenotipo mixto, (la denominada MH con fisiología restrictiva).

Dentro de la MR, la amiloidosis cardíaca por transtirretina merece mención aparte. Las formas hereditarias debidas a mutaciones en el gen TTR (ATTRv) son una causa rara de miocardiopatía pero debe ser reconocida por su evolución distinta y la posibilidad de nuevos tratamientos específicos. La enfermedad cursa con un grado variable de neuropatía periférica, disautonomía y miocardiopatía hipertrófica/restrictiva. Se han descrito >140 variantes en TTR relacionadas con la enfermedad. Dos merecen ser señaladas: la mutación *Val50Met* y *Val142Ile*.

↗ **Val50Met (previamente Val30Met)** es la mutación más frecuente a nivel mundial y es endémica en Portugal, Japón y Suecia. En España, Mallorca y la localidad de Valverde del Camino en Huelva se consideran también zonas endémicas de ATTRv. Existen dos formas de manifestación clínica: precoz y tardía. La enfermedad precoz es la afectación clásica de las zonas endémicas, con afectación predominantemente neurológica iniciándose al final de la segunda o tercera década de la vida aunque un

porcentaje elevado presenta afección cardíaca que es causa frecuente de mortalidad. La enfermedad “tardía” debuta típicamente >50 años, y puede encontrarse en zonas no endémicas. Este grupo de pacientes pueden tener miocardiopatía al debut y en grado más severo que los pacientes con la forma de *TTR Val50Met* precoz.

⚡ La mutación **Val142Ile (previamente Val122Ile)** está presente en el 3-4% de la población norteamericana de raza negra. Aunque con una penetrancia incompleta, puede dar lugar a una MH/restrictiva que se considera responsable de alrededor del 10% de los casos de insuficiencia cardíaca en esta población >65 años. La mutación, no obstante, no es exclusiva de la raza negra.

RECUERDA



Val50Met (previamente Val30Met). Mutación más frecuente a nivel mundial. La forma precoz es típica de las zonas endémicas y suele cursar con polineuropatía precozmente en la evolución. La forma tardía suele debutar > 50 años, muchas veces en forma de MH/MR como clínica inicial y severa.

Val142Ile (previamente Val122Ile). Frecuente en población norteamericana de raza negra. Causa no infrecuente de IC en esta población >65 años (hasta un 10% de los casos).

4.3. Miocardiopatía dilatada no isquémica

La miocardiopatía dilatada no isquémica (MDNI) tiene una prevalencia estimada de 1:250 a 1:500 individuos siendo la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca en pacientes jóvenes. El concepto actual engloba tanto el concepto clásico de dilatación y disfunción ventricular como la “miocardiopatía no dilatada hipoquinética”. Con este término se hace referencia a la presencia de un ventrículo no dilatado pero con disfunción ventricular (FEVI <45%). Esta situación se observa en algunos pacientes y se considera una fase previa de la MDNI “clásica”.

La MDNI tiene una base genética en hasta el 40-50% de los pacientes, heredándose con un patrón autosómico dominante.

Existe en muchos casos una fuerte interacción entre genética y causas adquiridas de modo que identificar un factor precipitante de disfunción ventricular (taquiarritmia, embarazo, infección, alcohol, etc) no excluye una base genética subyacente y viceversa, puede existir una susceptibilidad genética que originará clínica en función de la presencia o ausencia de factores externos.

Se han descrito variantes patogénicas en >40 genes que codifican para un grupo de proteínas muy heterogéneo. Esta heterogeneidad genética explica en parte los fenotipos tan variables de MDNI que se observan en la práctica clínica. Así, se han descrito mutaciones en:

- ⚡ **Genes estructurales del citoesqueleto-disco Z:** DES, DMD, FLNC, JPH2, SGCD.
- ⚡ **Genes desmosómicos:** PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP.
- ⚡ **Genes de la membrana nuclear:** LMNA, EMD, TMEM43.
- ⚡ **Genes sarcoméricos:** MYH7, MYBPC3, TNNC1, TNNI3 ACTC1, TNNT2, TPM1.
- ⚡ **Otros genes:** BAG3, PLN, RBM20, PRDM16, FKR1, TBX20, NKX2-5.

Mención aparte merece el gen *TTN*, el gen más grande del organismo y responsable de hasta el 20% de las MDNI de base genética/familiar.

La probabilidad de identificar una variante patogénica en pacientes con MD familiar (más de un sujeto afectado en la misma familia) está en torno al 40%, esta probabilidad es mayor en los casos de MD familiar que tienen un curso clínico grave (insuficiencia cardíaca avanzada/trasplante cardíaco). En los casos de MDNI esporádicos, la probabilidad de identificar una variante patogénica es >10% y en la miocardiopatía inducida por quimioterapia, alcohol o periparto alrededor del 15%.

Hay una evidencia creciente de que el curso clínico de la MDNI es diferente en función del gen afectado. En ese sentido, las recientes guías clínicas europeas de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca (referencia 9) especifican que identificar una variante patogénica permite en muchos casos, además de orientar el estudio familiar, predecir de forma más precisa el pronóstico y progresión de la patología y ayudar en la toma de decisión acerca de la indicación de dispositivos. Las correlaciones genotipo-fenotipo más relevantes desde el punto de vista clínico hasta la fecha se han establecido con las variantes patogénicas en *TTN*, *LMNA*, *RBM20*, *PLN* y *FLNC*.

El gen *TTN* es el más grande del organismo humano, con 363 exones. La *TTN* codifica para la proteína titina, una proteína gigante localizada en el sarcómero, donde se une e interactúa con otras proteínas, principalmente con la actina y la miosina. Tiene un papel importante en el mantenimiento de la estructura y arquitectura del sarcómero permitiendo el correcto alineamiento de los miofilamentos de actina y miosina y una función “elástica” que permite la regulación de la longitud y la distensibilidad del sarcómero.

Las variantes en *TTN* que producen una proteína truncada, sobre todo aquellas localizadas en torno a la banda A del sarcómero, suponen la causa más frecuente de MDNI con base genética, encontrándose hasta en un 10-20% casos de MDNI con genotipo positivo. Se ha descrito que los pacientes afectados con MDNI portadores de variantes patogénicas en *TTN* tienen una alta probabilidad de remodelado reverso ventricular con tratamiento médico (hasta un 70%). Es posible que muchas de estas variantes funcionen como un “alelo de riesgo” de modo que el miocardio es “vulnerable” a factores ambientales que pueden así disminuir la función ventricular.

El gen *LMNA* se considera responsable de alrededor de un 5% de las MDNI de base genética. La miocardiopatía relacionada con *LMNA* tiene un curso clínico muy agresivo; típicamente asocia trastornos de la conducción graves (que pueden requerir necesidad de estimulación) y taquicardias supraventriculares de forma precoz.

Las arritmias ventriculares y la muerte súbita son frecuentes (hasta un 50% y 20% respectivamente) y en muchas ocasiones preceden al deterioro significativo de la FEVI.

La muerte súbita puede ocurrir por arritmias ventriculares (AV) y por bloqueo aurículoventricular (BAV) avanzado. Un porcentaje elevado de pacientes pueden asociar miopatía en diverso grado. Típicamente la evolución clínica hacia formas de insuficiencia cardíaca avanzada suele ser rápida cuando la función ventricular empieza a deteriorarse, siendo también frecuente la necesidad de trasplante cardíaco.

Esta forma clínica tan particular y agresiva lleva a la recomendación de considerar el implante de DAI precozmente en la evolución. En los pacientes con BAV avanzado que requieren estimulación se recomienda implante de DAI directamente, puesto que se ha reportado muerte súbita tras el implante de marcapasos. El ser varón, tener TVNS, una variante patogénica en *LMNA* no missense y una FEVI <45% son factores de riesgo reconocidos para AV/muerte súbita. Se considera indicado el DAI en los pacientes que presenten al menos 2 de los factores mencionados.

RBM20 es un gen regulador del splicing alternativo de la titina. Aunque no se dispone de tanta información como de los fenotipos asociados a *TTN* y *LMNA*, los datos recogidos apuntan al desarrollo de una MDNI agresiva, con desarrollo de insuficiencia cardíaca avanzada y necesidad de trasplante a una edad más precoz en comparación con otros tipos de MDNI y con alta tasa de eventos arrítmicos. Las variantes patogénicas descritas hasta la fecha tienden a agruparse en determinados exones. Aunque el mecanismo arritmogénico no está muy claro, parece que las variantes patogénicas en *RBM20* alteran la corriente de calcio en los cardiomiocitos, incrementando el calcio libre intracelular liberado por el retículo sarcoplasmático.

El gen *PLN* se considera responsable de hasta un 2% del total de MDNI de base genética. En nuestro entorno la MDNI por *PLN* es muy rara, pero existe una mutación fundadora en Holanda (*R14del*) que ocasiona el 10% de las MDNI a nivel local. Da lugar a un fenotipo muy agresivo con un riesgo arrítmico muy elevado (>40%) y trastornos de conducción asociados con un ECG muy característico en el que los voltajes del QRS están muy reducidos. El pronóstico es peor en las mujeres.

FLNC es un gen cuyas mutaciones (generalmente las que ocasionan una proteína truncada) puede ocasionar un fenotipo también muy agresivo de MDNI que se solapa con frecuencia con la miocardiopatía arritmogénica ventricular izquierda. (Ver apartado 4.4).

RECUERDA

La MDNI tiene una base genética en hasta un 40-50% de los casos, existiendo una fuerte interacción entre genética y causas adquiridas.

El curso clínico en la MDNI es diferente en función del gen afectado. El estudio genético puede ayudar a predecir de forma más precisa el pronóstico y progresión de la patología.

Las variantes patogénicas en el gen *TTN* suponen la causa más frecuente de MDNI con genotipo positivo. Los pacientes con MDNI por mutaciones en *TTN* tienen una alta probabilidad de remodelado reverso ventricular (hasta un 70%) con tratamiento.

Los genes *LMNA*, *RBM20* y *PLN* se asocian con un fenotipo de MDNI agresiva, con alta carga arritmica (incluida la posibilidad de muerte súbita sin un deterioro grave de la FEVI) y progresión en muchos casos a insuficiencia cardíaca avanzada.

4.4. Miocardiopatía arritmogénica

El concepto de miocardiopatía arritmogénica es relativamente nuevo, englobando la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (MAVD) y la miocardiopatía arritmogénica izquierda (MAVI) cuyos criterios diagnósticos se han establecido recientemente (ver referencia 4).

También se identifican formas “mixtas” en las que el fenotipo predominante es izquierdo o derecho, pero se observa afectación de ambos ventrículos. Por otro lado, el solapamiento entre la MDNI y las formas izquierdas de MAV es frecuente. La prevalencia global de MAV se estima en 1:1000 a 1:5000 personas.

La enfermedad inicialmente se identificó como una patología del desmosoma, estando implicados los genes *PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2* y *JUP*. Sin embargo, otros genes no desmosómicos también se han demostrado en relación con formas de MAV, como *TMEM43*, *PLN*, *LMNA*, *SCN5A* o *FLNC*. La rentabilidad del estudio genético en pacientes que cumplen criterios diagnósticos está en torno al 50%.

El patrón de herencia más habitual es AD con penetrancia incompleta y expresividad variable. Existen síndromes recesivos muy raros y graves con afectación cutánea y cardiológica en el que las arritmias ventriculares y/o insuficiencia cardíaca se manifiestan muy precozmente: Síndrome de Naxos (forma muy grave de MAVD por mutaciones en *JUP* en homocigosis) y Síndrome de Carvajal (forma muy grave de MAV por mutaciones en *DSP* en homocigosis o heterocigosis compuesta).

La herencia digénica y la heterocigosis compuesta es frecuente en comparación con otras miocardiopatías (hasta un 6% de los pacientes con genotipo positivo, sobre todo para variantes en *DSG2* y *DSC2*). También son relativamente frecuentes los grandes reordenamientos como causa de la enfermedad (CNVs) que deben buscarse sistemáticamente en los casos de MAV en los que no se detecta una mutación puntual clasificada como patogénica.

Finalmente, muchos casos de MAV se consideran de herencia oligogénica o incluso multifactorial, contribuyendo a la etiopatogenia tanto factores genómicos como ambientales (especialmente el deporte).

RECUERDA



La rentabilidad del estudio genético en pacientes que cumplen criterios diagnósticos de miocardiopatía arritmogénica ventricular (MAV) está en torno al 50%.

PKP2 es el gen más frecuentemente identificado en las formas de MAVD en las que se identifica una variante causal.

DSP y *DSG2* son genes desmosómicos que se identifican en mayor proporción en las formas de MAVI o formas mixtas con afectación predominantemente izquierda.

FLNC es un gen no desmosómico relacionado con un fenotipo muy agresivo de miocardiopatía arritmogénica izquierda con una penetrancia muy elevada de casi el 100% a partir de los 40 años.

La herencia digénica, la heterocigosis compuesta y la presencia de grandes reordenamientos son más frecuentes en la MAV en comparación con otras miocardiopatías primarias. El ejercicio físico es un factor modulador muy importante en la MAV.

PKP2 es el gen más frecuentemente identificado en las formas de MAVD en las que se identifica una mutación causal. Las mutaciones por lo general dan lugar a una proteína truncada. En los casos de afectación izquierda, hay una mayor proporción de variantes patogénicas en *DSP* y *DSG2*, fundamentalmente son variantes que ocasionan pérdida de función de la proteína.

Entre los genes no desmosómicos que ocasionan fenotipos de MAV destaca Filamina C (*FLNC*), que codifica para Filamina-C, una proteína del citoesqueleto.

Las variantes truncantes dan lugar a una miocardiopatía muy agresiva, con aparición de arritmias ventriculares y muerte súbita de forma precoz, incluso con grados no severos de disfunción ventricular y con una penetrancia que se ha descrito muy elevada (97%) a partir de los 40 años.

TMEM43 es un gen de la membrana nuclear. La mutación fundadora *S358L*, común en Terranova, con varias familias descritas en Europa (España incluida), origina una miocardiopatía con una letalidad muy elevada por AV sobre todo en varones, estando indicado el implante de DAI en portadores varones alrededor de la pubertad aún sin desarrollo de fenotipo evidente.

Otros genes emergentes recientemente descritos en relación con MAV pero aún con pocos casos reportados incluyen *CTNNA3*, *CDH2*, *TPJ1*, *ANK2*, *TP63*.

4.5. Miocardiopatía no compactada

El fenotipo de no compactación puede observarse de forma aislada con corazón estructural y funcionalmente normal o en asociación con otros fenotipos como MH o MDNI. En este último caso, un porcentaje elevado de pacientes en los que se identifica una mutación causal corresponde a variantes en genes sarcoméricos (*MYH7* y *MYBPC3* fundamentalmente) y se hereda con un patrón AD.

De forma habitual los pacientes con rasgos de no compactación se encuentran en familias donde otros familiares tienen fenotipo de MH o MDNI. La tendencia actual es a considerar la no compactación como un rasgo y no como una entidad independiente. El estudio genético no está indicado cuando sólo existe no compactación sin un fenotipo claro de MH o MDNI que lo acompañe.

4.6. Indicaciones de estudio genético en miocardiopatías

Recientemente se han formulado nuevas recomendaciones acerca de la indicación de estudio genético en pacientes con miocardiopatías. Los cambios se deben al mayor conocimiento sobre las bases genéticas de estas patologías y la evidencia creciente de que la identificación de variantes patogénicas en determinados genes puede condicionar en algunos casos el pronóstico de los pacientes y guiar su manejo. La **tabla 3** resume la rentabilidad diagnóstica de los estudios genéticos y su utilidad para el diagnóstico, manejo y pronóstico en las distintas miocardiopatías.

La Sociedad Norteamericana de Insuficiencia Cardíaca en 2018 formuló la recomendación de ofrecer estudio genético a todos los pacientes con cualquier miocardiopatía primaria y, en el caso de identificar una variante relevante (P/LP), ofrecer estudio en cascada en el resto de familiares que pudieran estar en riesgo (referencia 6).

La realización del estudio genético debe estar acompañada de una historia familiar de al menos 3 generaciones en todos los pacientes. Los familiares de primer grado precisan despistaje clínico de la patología y el consejo genético es obligado en todos los pacientes. Se recomienda también remitir los casos diagnosticados con una miocardiopatía primaria a centros con experiencia.

De modo similar, las recientes guías europeas de insuficiencia cardíaca de 2021 (referencia 9) mencionan expresamente que todos los pacientes con diagnóstico de MH, MDNI o MAV tienen indicación de realizar estudio genético. (Independientemente por tanto de que exista agregación familiar).

En el caso de identificar una variante patogénica/probablemente patogénica, el estudio en cascada de los familiares está indicado, independientemente de su fenotipo.

Quedan excluidos de la indicación de estudio genético los fenotipos de no compactación si no se acompañan otras alteraciones estructurales y/o disfunción ventricular.

Patología	Rentabilidad (%) y Diagnóstico	Tratamiento/manejo	Pronóstico
MH	40-60% Confirma el dx clínico Identifica "fenocopias" con pronóstico y tratamiento específico	Permite identificar familiares en riesgo Las distintas fenocopias tienen tratamiento específico (ej. Fabry)	No relevancia para MH "sarcomérica" en general Las distintas fenocopias tienen evolución y pronóstico distinto (Ej. <i>LAMP2</i> , <i>PRKAG2</i> , <i>PTPN11</i> , <i>GLA</i>)
MR	Hasta un 60% Confirma el dx clínico	Permite identificar familiares en riesgo Tratamiento específico en algunos casos (ATTRv)	Algunas mutaciones pueden implicar mal pronóstico. (ej. <i>TTR Val142Ile</i>)
MDNI/ MNDH	40% Confirma el dx clínico	Permite identificar familiares en riesgo Tratamientos experimentales según el genotipo	Identifica pacientes con alto riesgo arritmico (ej. <i>LMNA</i>), con probabilidad de IC avanzada precoz (ej. <i>RBM20</i>) y remodelado inverso (ej. <i>TTN</i>)
MAV	50% Confirma el dx clínico Criterio mayor para el dx	Permite identificar familiares en riesgo y modular la práctica deportiva en portadores	Puede identificar pacientes con muy alto riesgo arritmico (ej. <i>FLNC</i> , <i>TMEM43</i>)

Tabla 3. Papel de la genética en las miocardiopatías hereditarias. MAV: miocardiopatía arritmogénica ventricular. MDNI: miocardiopatía dilatada no isquémica. MNDH: miocardiopatía no dilatada hipoquinética. MH: miocardiopatía hipertrófica. MR: miocardiopatía restrictiva. ATTRv: amiloidosis cardíaca por transtirretina hereditaria.

5. Genética de las arritmias hereditarias

Los principales síndromes arrítmicos hereditarios son el Síndrome de QT largo, (SQTL), Síndrome de Brugada (SB) y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). La **tabla 4** resume la rentabilidad del estudio genético y las implicaciones del mismo para el manejo y pronóstico de estas patologías.

Las recomendaciones más actuales con respecto a las indicaciones de estudio genético en pacientes con trastornos arrítmicos hereditarios siguen siendo las reflejadas en el documento de consenso conjunto de la Sociedad Americana y Europea de arritmias publicado en 2011 (referencia 1).

Patología	Rentabilidad (%) y diagnóstico	Tratamiento/manejo	Pronóstico
SQTL	80% Criterio mayor para el dx Identifica el subtipo	Permite identificar y tratar familiares en riesgo. El tratamiento varía en función del subtipo	Identifica pacientes con mayor riesgo arrítmico: (SQTL3 > SQTL2 > SQTL1) Formas en homocigosis y "atípicas"
SB	20% Apoya el dx clínico	Permite identificar familiares en riesgo	No relevante
TVPC	70% Criterio mayor para el dx	Permite identificar y tratar familiares en riesgo	No relevante

Tabla 4. Papel de la genética en las arritmias hereditarias. SQTL: síndrome de QT largo. SB: síndrome de Brugada. TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

RECUERDA



La rentabilidad del estudio genético en el SQTL es elevada (75-80%) en pacientes con alta sospecha clínica. El 90% de las variantes causales se identifican en los genes *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*.

La identificación del subtipo de SQTL, el estado de homocigosis, e incluso la localización de la variante patogénica tienen implicaciones en el pronóstico y tratamiento de los pacientes con esta patología.

El único gen con una asociación definitiva demostrada en relación con el Síndrome de Brugada es el *SCN5A* aunque sólo se identifica una variante patogénica/ probablemente patogénica en el 20% de los casos.

No debe realizarse estudio genético a pacientes con un patrón de Brugada tipo 2 o 3 aislado en el ECG.

RYR2 (con un patrón autosómico dominante) y *CASQ2* (con un patrón autosómico recesivo) son los genes con asociación definitiva con la TVPC.

5.1. Síndrome de QT largo

El síndrome de QT largo (SQTL) es el trastorno arrítmico hereditario más frecuente con una prevalencia estimada de 1:2000 sujetos. Se caracteriza por un intervalo QT prolongado en el ECG (criterio diagnóstico QT corregido (QTc) \geq 480ms) y el potencial riesgo de arritmias ventriculares polimórficas/*torsades* desencadenadas con la estimulación adrenérgica. La muerte súbita puede ser el síntoma debut.

Está causado por mutaciones en genes que codifican proteínas de los canales de potasio, canales de sodio, factores relacionados con canales de calcio y proteínas adaptadoras de membrana. En casi todos los casos se trata de un trastorno AD con penetrancia y expresividad variable.

Las mutaciones de novo no son infrecuentes. Existe una forma recesiva de SQT, el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen. Son sujetos que presentan homocigosis o heterocigosis compuesta para variantes en el gen *KCNQ1*. Se trata de un síndrome más grave, habitualmente con diagnóstico muy precoz en la infancia, asociado con sordera y con alta incidencia de arritmias ventriculares.

Un total de 17 genes se han relacionado con el desarrollo de SQT. Solamente 3 (*KCNQ1*, canal de potasio *IKs*, *KCNH2*, canal de potasio *IKr* y *SCN5A*, canal de sodio) tienen una asociación definitiva con el SQT aislado clásico. Son responsables de los síndromes SQT1, SQT2 (por pérdida de función) y SQT3 (por ganancia de función) respectivamente. Los 3 representan más del 90% de los pacientes con SQT confirmado genéticamente.

Otros 4 genes (*CALM1*, *CALM2*, *CALM3* y *TRDN*) se consideran definitivamente relacionados con SQT pero con rasgos atípicos. Variantes en *CALM1-3* se encuentran relacionadas con SQT propio de la infancia que asocia severa prolongación de QT con trastorno de conducción. Variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en *TRDN* se consideran responsables de un síndrome grave que consiste en QTc prolongado, ondas T negativas en precordiales y arritmias inducidas por el ejercicio.

KCNE1 y *KCNE2* se consideran fuertemente relacionados con el SQT adquirido (inducido por fármacos o en relación con trastornos hidroelectrolíticos).

CACNA1C y *KCNJ2* tienen una asociación definitiva con dos síndromes multiorgánicos (Timothy y Andersen-Tawil respectivamente) en los que se incluyen prolongación del intervalo QTc y AV. El síndrome de Timothy típicamente cursa con trastornos del comportamiento similar al autismo y sindactilia.

El síndrome de Andersen-Tawil (SQT7) puede asociar afectación musculoesquelética y neurológica. Eléctricamente los pacientes presentan alteraciones del intervalo QT-U con onda U prominente sin prolongación típica de QT y EV/TV polimórfica o bidireccional en reposo.

El resto de genes que se han asociado con SQT (*AKAP9*, *ANK2*, *KCNE2*, *KCNJ5*, *SCN4B*, *SNTA1*) no tienen evidencia suficiente para asumir causalidad en el SQT.

La rentabilidad del estudio genético es elevada, en torno al 75- 80% en pacientes con alta sospecha clínica.

El resultado del estudio genético en los pacientes con SQT tiene implicaciones en el pronóstico y tratamiento de los pacientes. Típicamente los eventos arrítmicos se precipitan durante el estrés físico o emocional en los pacientes con SQT1, en reposo o en relación con ruidos bruscos en el SQT2 y en reposo o durante el sueño en el SQT3.

Con respecto al pronóstico, las formas clínicas conocidas en homocigosis o heterocigosis compuesta en *KCNQ1* y *TRDN* son muy malignas en términos de precocidad de aparición de arritmias potencialmente letales y responden peor al tratamiento. En los pacientes con SQT clásico, (tipos 1-3) las mutaciones en *KCNQ1* localizadas en el "loop" citoplasmático y las que tienen efecto dominante negativo en la corriente iónica así como las localizadas en la región del poro en *KCNH2* tienen mayor riesgo arrítmico.

Las mujeres con variantes patogénicas en *KCNH2* necesitan especial vigilancia en el embarazo y puerperio por mayor riesgo y pueden tener arritmias más allá de edades medias de la vida, algo inusual en pacientes con variantes en *KCNQ1*, especialmente si han sido asintomáticos en edades jóvenes.

Los pacientes con SQT3 tienen mayor riesgo arrítmico que los tipos 1-2y puede ser necesario añadir tratamiento con bloqueantes de canales de sodio (flecainida) si QTc > 500 ms. Los pacientes que mejor responden a la terapia médica con betabloqueantes son los pacientes con SQT1.

El estudio genético se recomienda en pacientes con sospecha clínica elevada de SQT (en función del score clínico de Schwartz, en pacientes con > 3 puntos) y en presencia de un intervalo QTc en el ECG > 480 ms sin una causa identificada.

5.2. Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada (SB) es un trastorno arrítmico hereditario cuyo diagnóstico se establece en presencia de un ECG con elevación cóncava prominente del segmento ST o del punto J ≥ 2 mm en una o más derivaciones precordiales derechas; puede ocurrir espontáneamente o tras un test de provocación farmacológica con bloqueantes de canales de sodio.

Los pacientes pueden presentar síncope y muerte súbita en relación con fibrilación ventricular y TV polimórfica, típicamente en reposo. La prevalencia es mucho más elevada en países del Sudeste asiático que en nuestro medio por causas no bien conocidas y mucho más frecuente en hombres que en mujeres. El patrón de herencia es AD.

Alrededor de 21 genes se han relacionado con el SB. Sin embargo, con la evidencia actual, únicamente el gen *SCN5A* (gen codificante de la subunidad alfa del canal de Na cardíaco) tiene evidencia definitiva de causar el síndrome. Aproximadamente sólo el 20% de los pacientes con SB presentan una variante P/LP en *SCN5A*.

El estudio genético **puede considerarse** en pacientes con SB (patrón espontáneo tipo I o inducido por flecainida/ajmalina o fiebre) aunque el nivel de recomendación no es tan elevado como en los pacientes con SQT/L o TVPC debido a la menor rentabilidad del estudio genético y a la falta actual de información pronóstica con respecto a las variantes identificadas.

El estudio genético no modifica en modo alguno el tratamiento de los pacientes. Los pacientes con un patrón de Brugada tipo 2 o 3 aislado en el ECG no cumplen criterios diagnósticos de SB y en estos casos el estudio genético no está indicado.

5.3. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una grave canalopatía que típicamente produce en pacientes jóvenes arritmias ventriculares con síncope y muerte súbita inducidas por estímulos adrenérgicos sin cardiopatía estructural. La prevalencia está en torno a 1:10.000 sujetos. La edad de debut es muy precoz, en torno a los 10 años. Se ha implicado a dos genes en el desarrollo de TVPC: *RYR2* y *CASQ2*.

Mutaciones en *RYR2* son responsables de más de la mitad de los casos, con un patrón de herencia AD. El gen *RYR2* codifica para un canal transportador de calcio en el retículo sarcoplásmico de los cardiomiocitos y juega un papel esencial en la excitación-contracción de las células cardíacas ya que permite la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico.

La mayor parte de las variantes patogénicas en *RYR2* ocasionan ganancia de función y se ubican en 3 “puntos calientes” del gen. La delección del exón 3 de *RYR* así como otras mutaciones missense puntuales se han asociado con un fenotipo distinto al clásico, en el que los pacientes presentan una afectación estructural (miocardiopatía no compactada) con o sin TVPC asociada, por mecanismos aún no bien esclarecidos. De igual modo, las mutaciones en *RYR2* que afectan a la porción NH₂-terminal se han relacionado con MAVD.

La prevalencia de variantes patogénicas en *CASQ2* es mucho más baja, en torno al 3-5% del total de casos con genotipo positivo. Se hereda con un patrón autosómico recesivo.

La rentabilidad del estudio genético es elevada, en torno al 70% de los casos con diagnóstico clínico. El estudio genético está indicado en todos los casos en los que se establezca el diagnóstico de sospecha de TVPC ya que identificar una variante causal permite identificar a los familiares en riesgo e iniciar de forma profiláctica tratamiento con betabloqueantes en los portadores aunque no hayan manifestado fenotipo.

6. Genética de las aortopatías hereditarias

Las aortopatías hereditarias se dividen en formas no sindrómicas y sindrómicas en función de que la afectación de la aorta (generalmente aorta torácica) se encuentra de forma aislada o se identifica asociada a otras manifestaciones extravasculares/sistémicas.

Sin embargo, al igual que sucede con las miocardiopatías, los fenotipos se solapan con frecuencia y variantes patogénicas en el mismo gen puede producir distintos cuadros clínicos. (ej. mutaciones en *FBN1* son típicas de Síndrome de Marfan pero se identifican también en pacientes con aneurismas torácicos aórticos familiares o Marfan atípico).

La **tabla 5** resume implicaciones del estudio genético para el manejo y pronóstico de los pacientes con aortopatías hereditarias.

Patología	Rentabilidad (%) y diagnóstico	Tratamiento/manejo	Pronóstico
Síndrome de Marfan	90% Criterio mayor para el dx	La confirmación diagnóstica puede: modificar el momento de cirugía profiláctica.	No relevante en general para <i>FBN1</i> . Relevante si genotipo + para TGFBR1/2
Síndrome de Loeys-Dietz	Criterio mayor para el dx	La confirmación diagnóstica puede: modificar el momento de cirugía profiláctica. Ampliar screening a otras anomalías vasculares Identificar familiares en riesgo	
Aortopatía no sindrómica	20% Confirma el dx clínico	El gen afectado puede: modificar el momento de la cirugía profiláctica (ej. ACTA2) Ampliar screening a otras anomalías vasculares Identificar familiares en riesgo	

Tabla 5. Papel de la genética en las aortopatías hereditarias

6.1. Genética del Síndrome de Marfan y Síndrome de Loeys-Dietz

El Síndrome de Marfan es el prototipo de aortopatía hereditaria sindrómica. El SM y Síndrome de Loeys-Dietz (SLD) se tratan específicamente en el tema 50. Las alteraciones genéticas del SM se deben fundamentalmente a mutaciones puntuales en el gen *FBN1*, las cuales se identifican en hasta un 90% de los pacientes con Marfan clásico. La enfermedad se hereda con un patrón de herencia AD, aunque las mutaciones de novo se identifican en al menos un 25% de los casos. Se han descrito más de 1800 mutaciones en *FBN1*. La mayoría de las mutaciones no son recurrentes y se limitan a una o pocas familias, distribuyéndose a lo largo de todo el gen. La forma más severa de la enfermedad, con manifestación muy precoz (denominada “Marfan neonatal”) suele asociarse con mutaciones en la parte central, entre los exones 24 y 32, aunque las variantes patogénicas en esta región no son exclusivas de formas graves. Las mutaciones que producen inserciones o deleciones con cambio del marco de lectura o errores en el “corte y empalme” (splicing) se asocian en general con formas más severas de la enfermedad.

Un 10% de pacientes con Marfan clásico pueden tener otras mutaciones como grandes reordenamientos de *FBN1*, alteraciones en genes reguladores de *FBN1* o mutaciones en los genes *TGFBR1* y *TGFBR2* (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2 respectivamente). Los pacientes con fenotipo de Marfan y mutaciones en TGFBR deben ser considerados y tratados como los casos de Síndrome de Loeys-Dietz en base a que la enfermedad aórtica suele tener un curso más agresivo que en los Marfan “*FBN1* positivos”.

El SLD es una enfermedad del tejido conectivo con un curso clínico más agresivo que el SM, con un patrón de herencia AD y está en relación con variantes patogénicas en genes que afectan a la señal TGF-beta (genes *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFB2*, *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFB3*).

El estudio genético en las aortopatías sindrómicas se recomienda en todos los casos; tanto en aquellos pacientes en los que sirve para confirmar el diagnóstico, como en pacientes con diagnóstico clínico claro. En este último caso la confirmación de una variante patogénica permite orientar el estudio familiar y además pueden identificarse variante patogénicas en genes distintos a *FBN1* (*TGFBR1/2*) que condicionan un curso clínico más agresivo y pueden adelantar el momento de la cirugía.

6.2. Aneurismas torácicos aórticos familiares

La enfermedad de la aorta torácica hereditaria y/o familiar no sindrómica, también denominada nsHTAD o Familiar TAAD por acrónimos en inglés, es una entidad clínica cada vez más reconocida y muy probablemente infradiagnosticada. Los pacientes tienen antecedentes familiares de aneurismas y/o disección aórtica pero sin características sindrómicas que sugieran una enfermedad del tejido conectivo. Se estima que entre un 20-25% pacientes con aneurismas torácicos tienen antecedentes familiares reconocibles de patología aórtica. El patrón de herencia es AD.

Aunque cada vez se identifican más genes relacionados con esta entidad, la rentabilidad diagnóstica del estudio genético es muy inferior a las aortopatías sindrómicas, identificándose una variante potencialmente causal sólo en el 20% de los casos. Se han informado variantes patogénicas en más de 30 genes aunque el nivel de asociación genotipo-fenotipo no es igual para todos ellos; actualmente se reconocen 11 genes con una asociación definitiva con los nsHTAD. La mayoría de ellos pueden clasificarse en 3 grupos, existiendo una estrecha interacción entre las 3 categorías (**tabla 6**).

Función	Genes
Aparato contráctil células del musculo liso vascular	<i>ACTA2</i> , <i>MYH11</i> , <i>PRKG1</i> , <i>MYLK</i>
Vía de señalización TGF-beta	<i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>TGFB2</i> , <i>SMAD3</i>
Proteínas de la matriz extracelular	<i>FBN1</i> , <i>COL3A1</i> , <i>LOX</i>

Tabla 6. Genes con asociación definitiva con los Síndromes Aórticos Torácicos Familiares

No existen por el momento guías clínicas específicas que indiquen cuándo realizar un estudio genético a pacientes con aneurismas de la aorta torácica no sindrómicos pero un reciente documento europeo de consenso sobre consejo genético en adultos con cardiopatías congénitas (ver referencia 5) da las siguientes recomendaciones: el estudio genético puede considerarse, siempre después de valoración clínica exhaustiva y asesoramiento genético cuando:

Al menos dos miembros de una familia presentan aortopatía.

En casos aislados:

- ▮ <18 años con disección aórtica o Z score ≥ 3 .
- ▮ Adultos con disección aórtica o Z score $> 3,5$.
- ▮ Adultos con Z score 2,5-3,5 si tienen <60 años o ≥ 60 años y no son hipertensos.

RECUERDA



La gran mayoría (>90%) de pacientes con Síndrome de Marfan clásico tienen variantes genéticas causales en *FBN1* (mutaciones puntuales).

Los genes que afectan a la señal TGF-beta se relacionan con el Síndrome de Loeys-Dietz. Además, un pequeño número de casos con Síndrome de Marfan clásico se deben también a mutaciones en *TGFBR1/2* con implicaciones pronósticas y de tratamiento.

Los aneurismas torácicos aórticos familiares (nsHTAD) son una entidad clínica probablemente infradiagnosticada; se estima que 1 de cada 4 pacientes con aneurismas torácicos tienen antecedentes familiares de patología aórtica.

Se conocen actualmente 11 genes con una asociación definitiva con aortopatías familiares no sindrómicas aunque la rentabilidad del estudio genético es muy inferior con respecto al Síndrome de Marfan (20% vs. >90%).

7. Bibliografía

1. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308-39.
2. Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenberg EA, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2020;141(6):418-28.
3. Cerrone M, Remme CA, Tadros R, Bezzina CR, Delmar M. Beyond the One Gene-One Disease Paradigm: Complex Genetics and Pleiotropy in Inheritable Cardiac Disorders. *Circulation*. 2019;140(7):595-610.
4. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-14.
5. De Backer J, Bondué A, Budts W, Evangelista A, Gallego P, Jondeau G, et al. Genetic counselling and testing in adults with congenital heart disease: A consensus document of the ESC Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease and the European Society of Human Genetics. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(13):1423-35.
6. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302.
7. Hosseini SM, Kim R, Udupa S, Costain G, Jobling R, Liston E, et al. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death: Evidence-Based Evaluation of Gene Validity for Brugada Syndrome. *Circulation*. 2018;138(12):1195-205.
8. James CA, Syrris P, van Tintelen JP, Calkins H. The role of genetics in cardiovascular disease: arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1393-400.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
10. Migeon BR. X-linked diseases: susceptible females. *Genet Med*. 2020;22(7):1156-74.
11. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klindinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(4):e000067.
12. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.

13. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932-63.
14. Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Ades LC, et al. Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):605-15.
15. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
16. Robert Finestra T, Gribnau J. X chromosome inactivation: silencing, topology and reactivation. *Curr Opin Cell Biol*. 2017;46:54-61.
17. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e72.