

## Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos

Mariana Aracena A.<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas son etiológicamente heterogéneas. Ellas pueden observarse como un evento aislado o bien ocurrir en conjunción con otras malformaciones formando parte de un síndrome. Estos pueden ser causados por anomalías cromosómicas, defectos monogénicos o teratógenos. Estudios realizados en recién nacidos vivos (RNV) revelan que aproximadamente 5 a 10% de las cardiopatías congénitas son una manifestación más de una alteración cromosómica, 3 a 5% son parte de un síndrome malformativo que se transmite según las leyes de Mendel y 1 a 2% se debe al daño producido por un teratógeno. Resta un 80-85% cuya etiología se asume multifactorial, causada por la interacción de genes y ambiente.

A continuación se hará una breve reseña de los síndromes que comúnmente se asocian a cardiopatías congénitas. Se hará especial énfasis en los hallazgos del examen físico y al tipo de cardiopatías que ellos presentan.

### SÍNDROMES CROMOSÓMICOS

#### **Síndrome de Down**

Es la alteración cromosómica más frecuente en el ser humano, su incidencia es de 1/680 RNV. El diagnóstico de S. de Down es fenotípico, los neonatos con esta condición son hipotónicos, hiperlaxos y con piel marmórea; presentan microcefalia leve, occipucio plano, fontanelas amplias y cabello fino; su facie es redonda, plana, con hipoplasia medio facial, hendiduras palpebrales oblicuas

hacia arriba y afuera, epicanto, pliegue interiliar longitudinal al llanto, y pueden tener iris moteado (manchas de Brushfield); la nariz y la boca son pequeñas y la lengua tiende a protruir; los pabellones auriculares suelen tener el hélix plegado, el cuello es corto y ancho con piel redundante; el tórax corto con mamilas hipoplásicas, abdomen de pared hipotónica con diástasis de rectos anteriores; las manos cortas, anchas con braquimesofalange del quinto dedo lo que determina la clinodactilia, y pliegue palmar transversal único. Hay separación entre el 1° y 2° orjejo. El diagnóstico se documenta mediante el cariotipo, el que muestra un cromosoma 21 adicional (trisomía 21).

Los sujetos con S. de Down presentan más malformaciones congénitas que la población general. Destacan las cardiopatías congénitas, las que ocurren en 40 a 50% de estos pacientes. Las más comunes son la comunicación interventricular perimembranosa, seguida por canal aurículo-ventricular, ductus arterioso, comunicación interauricular y Tetralogía de Fallot. La sobrevida ha mejorado ostensiblemente desde que ellos son operados de los defectos cardíacos que así lo ameritan. Todos estos niños deben ser evaluados precozmente con ecocardiografía y luego controlados periódicamente por cardiólogo si presentan una malformación cardiovascular. La taquipnea y falta de progreso ponderal, son signos de una descompensación cardíaca.

#### **Trisomía 18**

Fue descrita por Edwards y col en 1960. Representa la segunda alteración cromosómica de los autosomas en los RNV. Su

1. Unidad de Genética, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna.

incidencia es de 1/6 000 RNV, se caracteriza por retardo de crecimiento prenatal, dismorfias craneofaciales, esternón corto, pelvis estrecha con limitación de la abducción, talón prominente y manos empuñadas con postura distintiva de los dedos (sobreponen el índice sobre el 3<sup>er</sup> dedo y el 5° sobre el 4°. El cráneo es dolicocefálico, la cara menuda con aperturas palpebrales estrechas, boca pequeña y hélix puntiagudo. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de una trisomía completa o parcial del cromosoma 18. Alrededor de 90% de estos niños fallece durante el primer año de vida.

Todos tienen cardiopatía congénita, más del 90% presenta un defecto septal ventricular, displasia nodular polivalvular y Tetralogía de Fallot. El 10% restante tiene otras malformaciones cardíacas como doble salida de ventrículo derecho, defecto de cojinetes endocárdicos o lesiones obstructivas de corazón izquierdo.

### **Trisomía 13**

El primer caso fue descrito por Patau y col, también en 1960. Su incidencia fluctúa entre 1/5 000 a 1/12 000 RNV. Por lo general se presentan con malformaciones múltiples externas. La combinación de fisuras orofaciales, microftalmía o anoftalmía y polidactilia post-axial en una o todas las extremidades permite su reconocimiento. Sin embargo, a veces el diagnóstico clínico constituye un verdadero desafío sobretodo cuando el recién nacido no presenta fisura labial o los rasgos faciales sugerentes de holoprosencefalia. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de un cromosoma 13 adicional.

El 80% de los pacientes tiene una cardiopatía congénita, siendo las más comunes los defectos septales auriculares y ventriculares, tetralogía de Fallot y displasia nodular valvular. La doble salida de ventrículo derecho también se observa en estos pacientes, sin embargo, la mayoría de ellos no tiene cardiopatías letales. El pronóstico vital de esta condición es ominoso, 85 a 90% fallece durante el primer año de vida.

### **Síndrome de Turner**

Es una de las monosomías más frecuentes en los seres humanos nacidos vivos. La prevalencia al nacimiento es de 1/2 000 a 1/5 000 RNV de sexo femenino. El hallazgo cromosómico es la pérdida de parte de uno

de los cromosomas sexuales o de todo éste. Se caracteriza por estatura baja proporcionada y disgenesia gonadal. Aproximadamente, un tercio de las afectadas se reconocen al nacer debido al linfedema, piel redundante o membranas en el cuello. Otro tercio se reconoce en la infancia por talla baja y el tercio restante se descubre cuando las afectadas no presentan el desarrollo puberal o bien por esterilidad primaria. Entre sus dismorfias destacan epicanto, pabellones auriculares rotados hacia atrás, cuello ancho, corto con pterigion, implantación baja del pelo, tórax ancho como en escudo, mamilas separadas, cubito valgo, manos y pies con linfedema, uñas angostas y cóncavas. Su desarrollo psicomotor y coeficiente intelectual son normales.

De estas pacientes 35% tienen una malformación cardiovascular, siendo las más frecuentes las lesiones obstructivas del corazón izquierdo: válvula aórtica bicúspide (50%), coartación aórtica (15-20%), estenosis válvula aórtica e hipoplasia de ventrículo izquierdo. La coartación de la aorta puede manifestarse como un shock cardiogénico en la primera semana de vida.

## **SÍNDROMES Y ASOCIACIONES NO CROMOSÓMICAS**

### **Síndrome de Di George (SDG)**

En 1965, Di George describió la asociación entre déficit inmunológico mediado por células T, hipoplasia/aplasia del timo, hipoparatiroidismo congénito y leves dismorfias faciales. Posteriormente, se incluyó cardiopatías congénitas entre las que sobresalen interrupción del arco aórtico, tronco arterioso y Tetralogía de Fallot.

Casi simultáneamente aparecieron las primeras publicaciones del Síndrome Velocardiofacial, pero fue Shprintzen y col en 1978 quien delineó esta entidad. Se trata de una afección autosómico dominante caracterizada por dismorfias faciales, anomalías palatinas y malformaciones cardiovasculares. Se estima una incidencia de 1/2 000 RN, lo que significa que esta condición sería uno de los trastornos genéticos más común en los seres humanos. La facies es llamativa por nariz prominente con punta bulbosa, filtrum largo, boca pequeña con comisuras hacia abajo, retrognatía, pabellones auriculares protruyentes o micróticos, los ojos son pequeños y hundidos con fisuras palpebrales es-



trechas. Presentan anomalías del paladar sea éste arqueado, con fisura o incompetencia velofaríngea, como un hallazgo constantes en esta entidad. Los defectos cardíacos que se asocian más comúnmente a este síndrome que a otros, son las anomalías del arco aórtico (arco aórtico a derecha, doble o interrupción del arco aórtico tipo B), comunicación interventricular mal alineada, atresia o estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot y tronco arterioso. La anomalías de los grandes vasos tales como anillos traqueales o arterias subclavas aberrantes ya sea izquierda o derecha, son potentes indicadores de este síndrome, especialmente si ocurren en ausencia de anomalías estructurales del corazón.

A comienzos de la década del 90, mediante técnicas de citogenética molecular, se encontró que en ambas entidades clínicas, en las cuales existe evidente superposición de signos, podía encontrarse una microdelección del brazo largo del cromosoma 22 (22q11.2). Estudios recientes revelan microdelección en 90% de los pacientes con Síndrome de Di George completo, en 70% de los pacientes con Síndrome Velocardiofacial y en 15% de sujetos con defectos conotruncales aislados.

En la actualidad, en la mayoría de las publicaciones se utiliza el término más general de síndrome de microdelección 22q 11.2, que engloba un espectro clínico variable que incluye las anomalías ya señaladas (hay más de 180 descritas). Sin embargo, en la práctica clínica se continúa utilizando los nombres de los síndromes particulares.

### **Espectro Oculo-Aurículo-Vertebral o Síndrome de Goldenhar**

El desarrollo anormal del primer y segundo arco branquial da como resultado grados variables de hipoplasia facial, hipoplasia de pabellones auriculares (microtia) y de oído medio, compromiso auditivo, papilomas o fístulas preauriculares y macrostomía ipsilateral. Presentan además hemivértebras o hipoplasia de las vértebras, especialmente las cervicales y dermoides epibulbares. Este síndrome es usualmente esporádico, pero también se han reportado casos familiares con herencia autosómica dominante.

Las cardiopatías más comunes son defectos septales ventriculares, ductus arterioso persistente, tetralogía de Fallot y coartación aórtica.

### **Síndrome de Noonan**

Es una afección autosómica dominante frecuente, que fue descrita por Noonan y Ehmke en 1963. La incidencia estimada es de 1/1 000 a 1/2 500 RNV. Es el síndrome no cromosómico más común en pacientes con cardiopatía congénita. Tiene un fenotipo similar al del síndrome de Turner, por lo cual durante algún tiempo se le denominó erróneamente S. Turner masculino. Los rasgos cardinales son talla baja, dismorfias craneofaciales, *pectum excavatum*, cardiopatía congénita y criptorquidea. Su fascie se caracteriza por frontal alto, hipertelorismo, ptosis palpebral, ojos prominentes y disposición antimongoloide de éstos, pabellones auriculares rotados con hélix grueso y surco nasolabial profundo. El cuello es corto, a veces alado y tienen implantación baja del pelo; presentan *pectum excavatum* o *carinatum* y es común en los varones la criptorquidea. La apariencia facial se va tornando más sutil a medida que crecen, evolucionan con talla baja y aproximadamente un tercio tiene deficiencia mental leve.

Las malformaciones cardiovasculares ocurren en 50 a 80% de los sujetos con síndrome de Noonan. La estenosis de la válvula pulmonar, asociada a una válvula pulmonar displásica es la cardiopatía más común, se la encuentra en 20 a 50% de estos pacientes. Puede presentarse sola o asociada a otros defectos tales como comunicación interauricular y/o estenosis leve de las arterias pulmonares periféricas. Virtualmente todos los tipos de cardiopatías congénitas han sido descritos en ellos. La frecuencia de síndrome de Noonan en pacientes con estenosis pulmonar es de 7%.

La miocardiopatía hipertrófica, tanto obstructiva como no obstructiva se describe en 20 a 30% de estos pacientes, puede estar presente ya en el período de RN o bien aparecer en el período de lactante o niñez. El electrocardiograma con frecuencia muestra un hemibloqueo izquierdo anterior.

El pronóstico de estos pacientes es en general bueno. Las lesiones cardíacas pueden ser usualmente tratadas con un riesgo bajo, si requieren cirugía. Las válvulas pulmonares displásicas pueden requerir valvotomía pulmonar y "annular patch" para aliviar la obstrucción. Es importante controlar a estos pacientes con una ecocardiografía al menos cada 2 años para evaluar la apari-



ción y/o progresión de la miocardiopatía hipertrofica.

### **Síndrome de Williams**

Esta entidad fue delineada por Williams y Beuren, ambos cardiólogos en 1961 y 1962 respectivamente. Ellos observaron que algunos de sus pacientes con estenosis aórtica supravalvular, eran deficientes mentales y tenían rasgos faciales que les evocaban los de un duendecillo. En 1993, se descubrió que estos sujetos tienen una microdelección en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11.23), que codifica un precursor de la elastina, situación que afecta a las grandes arterias, pudiendo ocasionar estrechamiento en cualquier arteria de la economía. Se puede documentar esta microdelección mediante una técnica de hibridación *in situ* con fluoresceína también conocida como FISH.

El diagnóstico de síndrome de Williams se basa en el reconocimiento de un patrón de dismorfias faciales, retraso en el desarrollo, talla baja, anomalías en el tejido conectivo (incluyendo la cardiopatía congénita), personalidad muy amigable y un perfil cognitivo especial. Estos pacientes presentan leve a moderada deficiencia de crecimiento prenatal, con regular incremento pondoestatural ulterior. Los rasgos faciales pueden ser evidentes desde el nacimiento, si bien se tornan más notorios con el tiempo. La frente es amplia, con estrechamiento bitemporal, cejas con tendencia a juntarse en la línea media, fisuras palpebrales cortas, hipotelorismo, puente nasal bajo, pliegue periorbital, estrabismo, patrón estrellado del iris, nariz antevertida, filtrum largo, mejillas y labios llenos. Otros hallazgos son microcefalia leve, mala oclusión dental con dientes pequeños y separados, uñas hipoplásicas y clinodactilia del 5° dedo. Las anomalías del tejido conectivo incluyen voz ronca, hernias, divertículos vesicales e intestinales, piel suelta y aterciopelada e hiperlaxitud articular.

La malformación cardiovascular más frecuente es la estenosis supravalvular aórtica, con una prevalencia de 75%, en la mayoría de las series reportadas. Le sigue en frecuencia la estenosis de las arterias pulmonares periféricas. Por lo general, estos pacientes no son sintomáticos en el período de recién nacido, una vez sospechada esta entidad debe realizarse una evaluación cardiovascular basal y toma de la presión

arterial, ya que pueden presentar hipertensión sistémica. Deben controlarse periódicamente a fin de detectar una progresión de la enfermedad cardiovascular. Si eventualmente requiriesen tratamiento quirúrgico por su cardiopatía, ésta es por lo general satisfactoria. Afortunadamente, la mayoría de los casos con estenosis de las arterias pulmonares son leves, a excepción de áreas localizadas de constricción en el sitio de salida de ambas arterias pulmonares.

Pese a que históricamente se le asoció con hipercalcemia, este hallazgo está presente en sólo un 15% de ellos.

### **Síndrome Holt-Oram**

En 1960, Holt y Oram reportaron una familia en la cual los defectos de reducción de la o las extremidades superiores se asociaban a comunicación interauricular tipo *ostium secundum*. Esta condición al igual que otras de patrón autosómico dominante tiene gran variabilidad entre los miembros de una misma familia, como entre las distintas familias. Recientemente se ha identificado que la mutación del gen *Tbx5*, factor de transcripción situado en el cromosoma 12q24.1, es la responsable de esta entidad.

Los defectos en la extremidad superior pueden ir desde una ligera hipoplasia del pulgar hasta una focomelia. El pulgar es frecuentemente trifalángico, pero también puede ser hipoplásico e incluso estar ausente, al igual que el radio. También pueden existir defectos en el cúbito, húmero, clavícula, escápula y esternón. Además ocasionalmente presentan *pectum excavatum*, escoliosis y anomalías vertebrales. Por lo general el compromiso esquelético es asimétrico.

Las malformaciones cardiovasculares son un hallazgo frecuente en esta entidad. Las comunicaciones interauriculares asociadas o no a comunicaciones interventriculares, son las más comunes. Presentan una variedad de trastornos del ritmo, incluyendo bloqueo aurículo-ventricular de primer grado o ritmo nodal. En el período de RN puede que la comunicación interauricular no sea sintomática, por lo cual se recomienda realizar una ecocardiografía en neonatos con los defectos en las extremidades ya descritos. Por lo general, evolucionan satisfactoriamente y la cirugía cardíaca si lo ameritan no reviste mayor complicación. Es importante una vez establecido el diagnóstico,



examinar cuidadosamente a los padres para así otorgar un adecuado consejo genético.

### **Síndrome de Alagille (Displasia Arteriohepática)**

Este síndrome fue originalmente descrito por Alagille y colaboradores en 1970. Se ha observado que se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante y recientemente se ha descubierto que esta condición se debe a la mutación del gen *JAG1*, gen que codifica para una proteína de la superficie celular. Los pacientes con este síndrome son por lo general pequeños para la edad gestacional, desarrollan precozmente ictericia y hepatomegalia, con hiperbilirrubinemia de predominio conjugado. La fascie típica puede no ser evidente en período de recién nacido, lo característico en ellos es una frente amplia y prominente, ojos profundos con leve hipertelorismo, nariz recta, aplanamiento malar y mentón puntiagudo. Si se sospecha esta afección se debe realizar una evaluación oftalmológica prolija ya que son frecuentes el embriotoxón posterior y cambios pigmentarios en la retina. Tienen además una variedad de anomalías esqueléticas y vertebrales, destacando las vértebras en mariposa.

La lesión cardíaca más característica es la estenosis de las arterias pulmonares. Afortunadamente esta malformación es leve a moderada y usualmente no progresiva. Pueden presentar otros defectos cardíacos asociados como comunicaciones interventriculares, interauriculares y ductus arterioso persistente.

### **Asociación de CHARGE**

El conjunto de anomalías que configuran la asociación de CHARGE, que es un acrónimo, fueron descritas por Hall en 1979. La incidencia de esta entidad se desconoce, la mayoría de los casos reportados son esporádicos y no se ha dilucidado aún su etiología. El acrónimo da cuenta de la primera letra de las palabras en inglés de las malformaciones más comunes en esta condición: coloboma iris, retina y/o nervio óptico, defecto cardíaco, atresia de coanas, retardo del crecimiento y desarrollo, defectos genitales y anomalías de las orejas y/o sordera. Otros hallazgos son paresia facial, anomalías renales, fisuras orofaciales y fístula traqueoesofágica. Se ha propuesto que para hacer este diagnóstico se tengan al

menos 4 de los rasgos cardinales del acrónimo, incluyendo siempre ya sea el coloboma y/o atresia de coanas.

Alrededor de 60 a 85% de los pacientes con esta asociación tienen una cardiopatía congénita, la severidad y el espectro es muy variable. Existe una preponderancia de defectos conotruncales y de lesiones del lado derecho del corazón; la tetralogía de Fallot y las comunicaciones aurículo-ventriculares son los defectos cianóticos más comunes. Aproximadamente un 75% de los pacientes con cardiopatías congénitas requieren cirugía. Estos pacientes deben ser evaluados y controlados por un equipo multidisciplinario.

### **Asociación de VACTER**

También VACTER es un acrónimo que se refiere a una constelación de malformaciones, que ocurren juntas mucho más frecuentemente que por el sólo azar. Esta asociación es relativamente frecuente con una incidencia estimada de 1,6/10 000. No se ha establecido su etiología y la mayoría de los casos son esporádicos.

La asociación VATER/VACTERL presenta las siguientes anomalías: defectos vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, fístula traqueoesofágicas, atresia esofágica, defectos renales y de extremidades (radiales). Son muy pocos los pacientes que tienen todas las anomalías, el promedio tiene tres malformaciones. Se debe sospechar esta condición cuando un neonato tiene ano imperforado, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica y/o anomalías radiales incluyendo hipoplasia de pulgares. En esta situación debe completarse la evaluación con ecocardiografía, ecografía renal y estudio radiológico de columna. A diferencia de otros síndromes o asociaciones esta entidad es un ejemplo de diagnóstico por exclusión. No existe en ellos una fascie sugerente y por la cantidad de malformaciones que pueden presentar se sugiere descartar siempre una cromosomopatía.

Las anomalías cardíacas son los defectos más frecuentes, presentes en aproximadamente un 80% de los afectados. Estas pueden ser de cualquier tipo y severidad, y suelen ser la causa de mal incremento pondoestatural. Sin embargo, estos pacientes muestran un crecimiento acelerado luego de la corrección quirúrgica de su cardiopatía.

### **Síndrome Cornelia de Lange**

Su incidencia es de 1/20 000 RNV, entre sus rasgos cardinales se encuentra retardo de crecimiento de inicio prenatal, microcefalia con deficiencia mental severa, anomalías de las extremidades incluyendo micromelia. La fascie se caracteriza por cejas arqueadas que se juntan en la línea media (sinofris), pestañas largas, narinas antevertidas, filtrum largo, con comisuras labiales hacia abajo. Alrededor de un tercio de ellos presenta malformaciones cardíacas, siendo las más frecuentes las comunicaciones interventriculares. Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, hay algunas familias en las que se ha reportado un patrón de herencia autosómico dominante.

### **Síndrome Fetal Alcohólico**

En Estados Unidos se estima su incidencia en 5,2/10 000 RNV. Es la causa más frecuente de deficiencia mental prevenible. Los rasgos cardinales del Síndrome fetal alcohólico fueron establecidos a fines de la década de los 70, tienen una apariencia facial característica, evidencia de daño orgánico cerebral y retraso de crecimiento. Entre las dismorfias craneo-faciales destacan microcefalia, aperturas palpebrales estrechas, puente nasal bajo, hipoplasia medio facial, filtrum largo y liso con labio superior delgado y escaso desarrollo del arco de cupido. La microcefalia se debe al menor desarrollo del cerebro. El estudio de imágenes ha revelado que pueden tener ausencia del cuerpo calloso, vermis cerebelar pequeño y heterotopías cerebrales. Un 30% de los hijos de mujeres bebedoras exageradas presentan síndrome fetal alcohólico completo. Evolucionan con retraso de crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor, dificultades en la coordinación y déficit atencional con hiperactividad.

Entre las malformaciones mayores, existe un aumento en la frecuencia de cardiopatías

congénitas, siendo los defectos septales los más frecuentes.

Como se ha señalado, es importante establecer si es que existe un patrón de malformaciones múltiples en un niño con cardiopatía congénita. El reconocimiento de un síndrome específico será útil para sugerir cuál es la lesión cardíaca más probable, buscar otras malformaciones, conocer la historia natural, pronóstico y es vital para el consejo genético.

### **REFERENCIAS**

- 1.- Jones KL, Smith's: Recognizable Patterns of Human Malformation, 4 th ed, WB Saunders, 1997.
- 2.- Nelson: Tratado de Pediatría. 15ª Edición, 1997. Mc Graw- Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- 3.- American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Health Care Supervision for Children with Williams Syndrome Pediatrics 2001; 107: 1192-204.
- 4.- American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Down Syndrome. Pediatrics 2001; 107: 442-9.
- 5.- Cuneo BF: 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face. Curr Opin Pediatr 2001; 13: 465-72.
- 6.- Goldmutz E: The Epidemiology and Genetics of Congenital Heart Disease. Clinics in Perinatology 2001; 28: 1-10.
- 7.- Thomas JA, Graham JM: Chromosome 22q11 Deletion Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician. Clin Pediatr 1997; 253- 66.
- 8.- Blake KD, Davenport SLH, Hall BD, et al: CHARGE Association: An Update and Review for the Primary Pediatrician. Clin Pediatr 1998; 37: 159-74.
- 9.- Lin AE: Congenital Heart Defects in Malformation Syndromes, en Fetal Dysmorphology. Clin Perinatol 1990, 17 (3): 641-73.
- 10.- Online Mendelian Inheritance of Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>