

Puesta al día: Innovación en cardiología (III)

Medicina personalizada: diagnóstico genético de cardiopatías/canalopatías hereditarias

Michael J. Ackerman*, Cherisse A. Marcou y David J. Tester

Departments of Medicine (Division of Cardiovascular Diseases), Pediatrics (Division of Pediatric Cardiology), and Molecular Pharmacology & Experimental Therapeutics, Windland Smith Rice Sudden Death Genomics Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 26 de febrero de 2013

Palabras clave:

Genética
Canales iónicos
Miocardiopatía
Canalopatías

Keywords:

Genetics
Ion channels
Cardiomyopathy
Channelopathies

RESUMEN

Se han producido avances importantes en el campo de la genética molecular que han ampliado nuestra capacidad de identificar sustratos genéticos subyacentes a la patogenia de diversos trastornos que siguen patrones de herencia mendeliana. Entre estos trastornos, se encuentran las canalopatías y miocardiopatías hereditarias y potencialmente mortales con base genética subyacente identificada y que ahora se conoce mejor. La heterogeneidad clínica y genética es una característica distintiva de estos trastornos, con miles de mutaciones génicas involucradas en estas enfermedades cardiovasculares divergentes. Las pruebas genéticas en varias de estas canalopatías y miocardiopatías hereditarias han alcanzado ya la fase de madurez, tras evolucionar desde su descubrimiento a las pruebas genéticas para investigación y las pruebas diagnósticas disponibles para uso clínico/comercial. El objetivo de esta revisión es proporcionar al lector un conocimiento básico de la genética médica humana y las pruebas genéticas existentes en el contexto de las enfermedades cardiovasculares que afectan al corazón. Revisamos el estado actual de las pruebas genéticas clínicas para las canalopatías y miocardiopatías más frecuentes, tratamos asuntos pertinentes que surgen de utilizar pruebas genéticas y sobre el futuro de la medicina personalizada en las enfermedades cardiovasculares.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Personalized Medicine: Genetic Diagnosis for Inherited Cardiomyopathies/Channelopathies

ABSTRACT

Major advances in the field of molecular genetics have expanded our ability to identify genetic substrates underlying the pathogenesis of various disorders that follow Mendelian inheritance patterns. Included among these disorders are the potentially lethal and heritable channelopathies and cardiomyopathies for which the underlying genetic basis has been identified and is now better understood. Clinical and genetic heterogeneity are hallmark features of these disorders, with thousands of gene mutations being implicated within these divergent cardiovascular diseases. Genetic testing for several of these heritable channelopathies and cardiomyopathies has matured from discovery to research-based genetic testing to clinically/commercially available diagnostic tests. The purpose of this review is to provide the reader with a basic understanding of human medical genetics and genetic testing in the context of cardiovascular diseases of the heart. We review the state of clinical genetic testing for the more common channelopathies and cardiomyopathies, discuss some of the pertinent issues that arise from genetic testing, and discuss the future of personalized medicine in cardiovascular disease.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

Los considerables avances que se han producido en el campo de la genética molecular han aportado instrumentos importantes para esclarecer los sustratos genéticos de muchos trastornos genéticos que siguen patrones de herencia mendelianos. Se ha identificado y

actualmente se conoce mejor el fundamento genético de ciertas miocardiopatías y canalopatías cardíacas hereditarias y potencialmente mortales, como la miocardiopatía hipertrófica (MCH), la miocardiopatía dilatada (MCD), la displasia arritmogénica de ventrículo derecho, el síndrome de QT largo (LQTS), la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT) y el síndrome de Brugada (SB).

La notable heterogeneidad clínica y genética es una característica clave de estos trastornos, con múltiples genes subyacentes en sus mecanismos fisiopatológicos. Las pruebas genéticas para varias de estas miocardiopatías y canalopatías hereditarias han

* Autor para correspondencia: Long QT Syndrome Clinic and the Mayo Clinic Windland Smith Rice Sudden Death Genomics Laboratory, 200 First Street SW, Guggenheim 501, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, Estados Unidos.

Correo electrónico: ackerman.michael@mayo.edu (M.J. Ackerman).

Abbreviations

CMPi: células madre pluripotenciales inducidas
 CPVT: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
 ECG: electrocardiograma
 LQTS: síndrome de QT largo
 MCH: miocardiopatía hipertrófica
 SB: síndrome de Brugada

completado ya el paso del descubrimiento en el ámbito de la investigación a una aplicación con utilidad clínica y están ahora disponibles en el mercado como pruebas genéticas clínicas.

En esta revisión, se evalúa la situación actual de las pruebas genéticas clínicas para las canalopatías/miocardiopatías más frecuentes, es decir: LQTS, CPVT, SB y MCH. A continuación se abordan la necesidad de una interpretación cuidadosa de los resultados de las pruebas genéticas, la importancia del consejo genético y el futuro de la medicina personalizada en la enfermedad cardiovascular.

PRUEBAS GENÉTICAS PARA MIOCARDIOPATÍAS Y CANALOPATÍAS CARDIACAS HEREDITARIAS

Aunque las pruebas genéticas para la MCD y la displasia arritmogénica de ventrículo derecho están evolucionando rápidamente y se comercializan, la interpretación de los resultados de las pruebas resulta extremadamente difícil, dado que no está clara su repercusión clínica, excepto en las pruebas que determinan mutaciones para la confirmación en familiares de primer grado, así como por su bajo rendimiento y el «ruido de fondo» comparativamente elevado^{1,2}. Esta revisión se centra en el LQTS, la CPVT, el SB y la MCH, en los que la utilidad clínica de las pruebas genéticas hoy se puede decir que es máxima. En los apartados que siguen, dedicados a cada una de estas enfermedades, se presenta una breve descripción clínica, la base genética del trastorno y las recomendaciones actuales del consenso de expertos de *Heart Rhythm Society (HRS)/European Heart Rhythm Association (EHRA)* para las pruebas genéticas³.

Síndrome de QT largo

Descripción clínica

El LQTS se caracteriza por un retraso en la repolarización del miocardio, prolongación del intervalo QT y anomalías de la onda T en el electrocardiograma (ECG) de superficie de 12 derivaciones obtenido en reposo, lo cual puede manifestarse en forma de síncope, crisis convulsivas y muerte súbita cardiaca en pacientes con corazón estructuralmente normal⁴. Aunque la prevalencia del LQTS se estima en hasta 1:2.500 personas, debido a la heterogeneidad de esta enfermedad, se puede no detectar a los sujetos con LQTS, que pueden no mostrar prolongación del intervalo QT en el ECG de 12 derivaciones en reposo⁵. Las manifestaciones típicas de síncope, crisis convulsivas y muerte súbita cardiaca suelen darse tras la estimulación adrenérgica (estímulos auditivos, ejercicio, emoción, etc.) o durante el puerperio⁶. La arritmia característica distintiva de *torsade de pointes* con frecuencia se revierte espontáneamente a ritmo sinusal normal y causa sólo un episodio de síncope; sin embargo, aproximadamente un 5% de las personas no tratadas y sin sospecha de LQTS fallecen por una arritmia mortal como primer episodio clínico. Muchos de estos sujetos pueden

haber sufrido algún episodio cardiaco previo no reconocido compatible con el fenotipo de LQTS. Además, aproximadamente un 20% de las muertes súbitas con autopsia negativa no explicadas de sujetos jóvenes y un 10% de las muertes por síndrome de muerte súbita infantil pueden ser muertes desencadenadas por LQTS^{7,8}.

Base genética

El LQTS, descrito anteriormente como síndrome de Romano-Ward, es un trastorno genéticamente heterogéneo que la mayor parte de las veces se hereda de manera autosómica dominante. La forma recesiva del LQTS, descrita anteriormente como síndrome de Jervell y de Lange-Nielson, se caracteriza por un fenotipo cardiaco grave y pérdida de audición neurosensible. Hoy están identificadas centenares de mutaciones en 10 genes de susceptibilidad al LQTS (tabla 1) que originan un fenotipo de LQTS «clásico» no sindrómico. Además, hay tres trastornos multisistémicos muy poco frecuentes (síndrome de anquirina B, síndrome de Anderson-Tawil y síndrome de Timothy), anteriormente designadas como LQT4, LQT7 y LQT8, respectivamente^{9–11}. También se han descrito mutaciones muy poco frecuentes aparecidas *de novo*, en vez de las de línea germinal familiares, que explican aproximadamente un 5–10% de los casos de LQTS.

Aproximadamente un 75% de los LQTS se deben a mutaciones de tres genes —*KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2) y *SCN5A* (LQT3)— que contienen el código de las subunidades α formadoras de poros del canal iónico de potasio (Kv7.1 y Kv11.1) o de sodio (Nav1.5) y son cruciales para modular el potencial de acción cardiaco de los miocitos ventriculares^{12,13}. El resto de los casos de LQTS con genotipo positivo se atribuyen a mutaciones de genes que contienen el código de otros canales iónicos cardiacos o de proteínas que interaccionan con los canales iónicos y regulan la función de estos. Los siete genes menores de susceptibilidad al LQTS explican menos del 5% de los casos de LQTS.

Hasta la fecha, la mayoría de las mutaciones descritas en el LQTS corresponden a sustituciones de un solo nucleótido e inserciones/deleciones pequeñas situadas dentro de regiones de codificación de los genes de susceptibilidad al LQTS. Sin embargo, en el LQTS se han descrito también unos pocos ejemplos de reordenaciones génicas amplias que causan grandes deleciones/duplicaciones génicas¹⁴. Aunque se han realizado grandes avances en el conocimiento de la etiología subyacente al LQTS y se han descrito ya 10 genes, es importante comprender que en aproximadamente un 20–25% de los LQTS se continúa sin esclarecer un origen genético. Con los recientes avances de los métodos moleculares, el estudio continuo de pacientes con un fenotipo claro y un genotipo negativo es lo que brinda la mayor probabilidad de identificar el fundamento genético del 20–25% restante de LQTS.

Se han descrito unas pocas correlaciones de genotipo-fenotipo en pacientes con LQT1, LQT2 y LQT3 que pueden ser útiles para orientar las pruebas genéticas del LQTS. En el LQT1, los episodios cardiacos más frecuentes se observan a menudo durante el ejercicio y nadando; en cambio, en el LQT2 y el LQT3, los episodios cardiacos se dan con mayor frecuencia durante periodos de reposo/sueño. Los episodios debidos a un estímulo auditivo y la susceptibilidad de las mujeres durante el puerperio son característicos del LQT2^{6,15}. Sin embargo, cuando se produce un síncope inducido por el ejercicio en un paciente con un QTc normal (< 440 ms los varones y < 460 ms las mujeres), este fenotipo puede indicar una CPVT¹⁶.

Se han descrito también patrones electrocardiográficos que apuntan a un gen alterado^{6,15} y pueden ser útiles para orientar las pruebas genéticas. Por ejemplo, las ondas T de base ancha se asocian al LQT1, las ondas T de baja amplitud con una escotadura o bifásicas se asocian al LQT2 y un segmento isoelectrico largo

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3014509>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3014509>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)