

# UN TRAJE A MEDIDA: EL AVANCE DE LA GENÉTICA CLÍNICA EN CARDIOLOGÍA

## A CUSTOMIZED COSTUME: THE ADVANCEMENT OF CLINICAL GENETICS IN CARDIOLOGY

MELISA ANTONIOLLI<sup>1</sup>, MARÍA C. BARBAGALLO<sup>1</sup>, JOSEFINA DESTAVILLE<sup>1</sup>

### RESUMEN

La genética es la ciencia que estudia los fenómenos de la herencia. La Cardiología Genética es una subespecialidad relativamente nueva dentro del campo de la Cardiología, que consiste principalmente en la atención de pacientes con enfermedades cardíacas que presentan herencia, para prevenir o dirigir un tratamiento específico. El desafío de esta nueva subespecialidad es detectar las variantes que realmente sean causales del fenotipo y diferenciarlas del "ruido de fondo" (hallazgo de variantes en los tests genéticos que no impresionan ser causales de la enfermedad).

Aunque la genética se abre camino dentro de la Cardiología y las pruebas genéticas evolucionan rápidamente y se comercializan, la interpretación de estos resultados es extremadamente difícil.

Esta monografía comienza con una breve reseña histórica, para luego desarrollar la utilidad de la genética clínica, las bases genéticas y el diagnóstico genético de las diversas patologías cardiovasculares.

**Palabras clave:** cardiología, genética, consejo genético, tests genéticos.

### ABSTRACT

Genetics is the science that studies the phenomena of inheritance and variation. Genetic Cardiology is a relatively new subspecialty within the field of Cardiology, consisting mainly of the care of patients with inherited heart diseases, to prevent or direct a specific treatment. The challenge of this new subspecialty is to detect the mutations that are really causative of the phenotype and differentiate them from the "background noise" (finding mutations in genetic tests that do not seem to be causative of the disease).

Although genetics makes its way into cardiology and genetic tests evolve rapidly and are commercialized, the interpretation of these results is extremely difficult.

This monograph begins with a brief historical review, and then develops the usefulness of clinical genetics, genetic basis and genetic diagnosis of various cardiovascular pathologies.

**Keywords:** cardiology, genetics, genetic counseling, genetic testing.

REVISTA CONAREC 2020;35(153):26-38 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2020153/0026-0038](https://doi.org/10.32407/RCON/2020153/0026-0038)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y hospitalización a nivel mundial. Solo en Europa se han registrado más de 4,3 millones de muertes de causa cardiovascular por año. Se identificaron múltiples factores de riesgo que se asocian con la enfermedad cardiovascular; sin embargo, solo explican una pequeña porción de los casos mientras que el resto puede explicarse gracias a la genética que en los últimos años se ha ido introduciendo dentro de las distintas disciplinas, incluso dentro de la Cardiología<sup>1</sup>.

El reciente y rápido desarrollo de la genética molecular dentro de la Cardiología creó un nuevo entendimiento de la patogenia y la historia natural, así como también nuevas posibilidades para el diagnóstico de estas patologías mediante las pruebas genéticas. Esto ha creado nuevas expectativas y demandas por parte de los familiares como de los médicos con respecto al consejo genético. Nuestro desafío

como cardiólogos y cardiólogos en formación es integrar toda la información para poder brindarles a nuestros pacientes una correcta interpretación de los resultados<sup>2</sup>.

Desde 2015 que han cambiado ciertos conceptos dentro de la Genética. El concepto de mutación como tal fue ampliamente usado, pero podía llevar a la confusión entre una mutación benigna y una mutación patogénica, por lo que a partir de entonces el concepto de mutación fue cambiado por el de variante. Variantes patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto, probablemente benignas o benignas<sup>3</sup>.

En esta monografía revisaremos la utilidad de la Genética Clínica en Cardiología, tratando de brindar una guía clínica para el manejo de estas patologías: ¿cuáles son las variantes causales que se han descubierto hasta el momento?, ¿son útiles las pruebas genéticas?, ¿cuándo debemos solicitarlas y en qué patologías? y, una vez que obtenemos el resultado, ¿qué hago con él?, ¿podemos prevenir el desarrollo o progresión de las enfermedades?

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de la monografía se utilizaron las recomendaciones de los profesionales a cargo de la coordinación del curso UBA-SAC año 2019.

Para la obtención del material se realizaron búsquedas bibliográficas en libros de Cardiología Clínica, así como sitios de *Internet*, principalmente *PubMed* y *Cochrane*.

Además, se acudió a revistas de Cardiología: *Journal of the American*

1. Residente de Cardiología.  
Sanatorio Finochietto, CABA. Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Melisa Antoniolli. Sanatorio Finochietto. Av. Córdoba 2678, C1187AAN CABA. Rep. Argentina. Tel 37528000. memisa03@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 01/10/2019 | Aceptado: 01/02/2020

*College of Cardiology, The New England Journal of medicine, The Lancet, European Heart Journal, Revista Española de Cardiología y Nature Reviews Cardiology*, en algunos casos a través de la biblioteca de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Luego de esta primera búsqueda se realizaron otras sobre la base del material encontrado.

Se delimitó la búsqueda del material desde 1950 hasta la fecha. Se priorizaron aquellos artículos relacionados con el tema en los que se hiciera hincapié en los aspectos epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos, impacto clínico y ético del problema.

## DESARROLLO

### PERSPECTIVA HISTÓRICA

A pesar de que no hay una fecha clara desde la cual la genética comenzó a desarrollarse como tal, podría decirse que todo empezó en 1853, a partir de los estudios realizados por Mendel acerca de la hibridación en plantas. Pero no fue sino hasta el 1900 en el que tres botánicos, Hugo de Vries (holandés), Carl Correns (alemán) y Erich von Tschermak (austríaco), redescubrieron las leyes de Mendel. En 1902, William Bateson (biólogo británico) publicó su libro *A defence of Mendel's Principles of Heredity*, en el cual desarrolla la relación de los estudios de Mendel con la herencia y sostiene que sus leyes podían aplicarse no solo a plantas sino también a animales, a la vez que introduce los conceptos de homocigosis y heterocigosis, entre otros. En 1906 se produjo la creación oficial de la genética como una disciplina, realizándose anualmente el *International Meetings of Genetics*. En las dos últimas décadas del siglo XIX se empezó a conocer la morfología de los cromosomas, los conceptos de mitosis y meiosis y se planteó que los genes de Mendel formaban parte de los cromosomas. Luego del trabajo de Herman Muller en 1920 que estudiaba los efectos de los rayos X sobre las moscas, se definió la palabra *mutación* como una alteración local en los cromosomas: un alelo particular se transforma en otro, el gen mutante. Todos estos descubrimientos fueron seguidos por Francis Crick y James Watson en 1953, quienes descubrieron la estructura del ADN y que esta se relaciona directamente con la herencia<sup>4</sup>. Después del descubrimiento y la descripción del ADN como la molécula de la herencia y portadora de los genes, los nuevos descubrimientos en el campo de la genética médica se realizaron en forma pausada. Tres años después del descubrimiento de Watson y Crick, Hin Tjio y Levan determinaron el número de cromosomas en la especie humana. A partir de este momento la genética clínica se consolida como una disciplina médica. Durante los años 60 y 70 se describieron los métodos de secuenciación del ADN por Maxam y Gilbert, y por Sanger en 1977, que ayudaron a la comprensión de la estructura de los genes y de la fisiología genética. Al inicio de los años ochenta, ya existía un panorama favorable para imaginar que la secuencia completa del genoma humano podía ser determinada y que la ubicación de todos los genes en los cromosomas permitiría realizar una cartografía completa del genoma humano. Sin embargo, todavía faltaría una invención que potenciaría enormemente la capacidad de analizar secuencias de ADN: la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que consiste en la amplificación geométrica en un microtubo, de una secuencia seleccionada del genoma mediante una

síntesis artificial de pequeños segmentos de ADN usando la enzima y los componentes que la célula requiere para este proceso. En 1990, el Departamento de Energía y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos unieron sus recursos para lanzar el Proyecto Genoma Humano que tenía como objetivo determinar la secuencia de todo el genoma humano y facilitar la ubicación de los aproximadamente 70.000 genes de nuestra especie<sup>5</sup>. Los avances fueron muy rápidos y desde entonces la genética se ha introducido en distintas disciplinas, entre ellas la Cardiología, en la cual la utilidad de la genética se encuentra en creciente desarrollo.

## MIOCARDIOPATÍAS

Las miocardiopatías se definen por la presencia de alteraciones ventriculares y en general con disfunción ventricular diastólica, sistólica o ambas en ausencia de hipertensión arterial, valvulopatías o enfermedad coronaria que pueda generar disfunción ventricular<sup>6</sup>. Pertenecen a este grupo la miocardiopatía hipertrófica, dilatada, arritmogénica, la restrictiva y la no compacta. En esta sección se tratarán las 4 primeras, por ser las más frecuentes<sup>7</sup>.

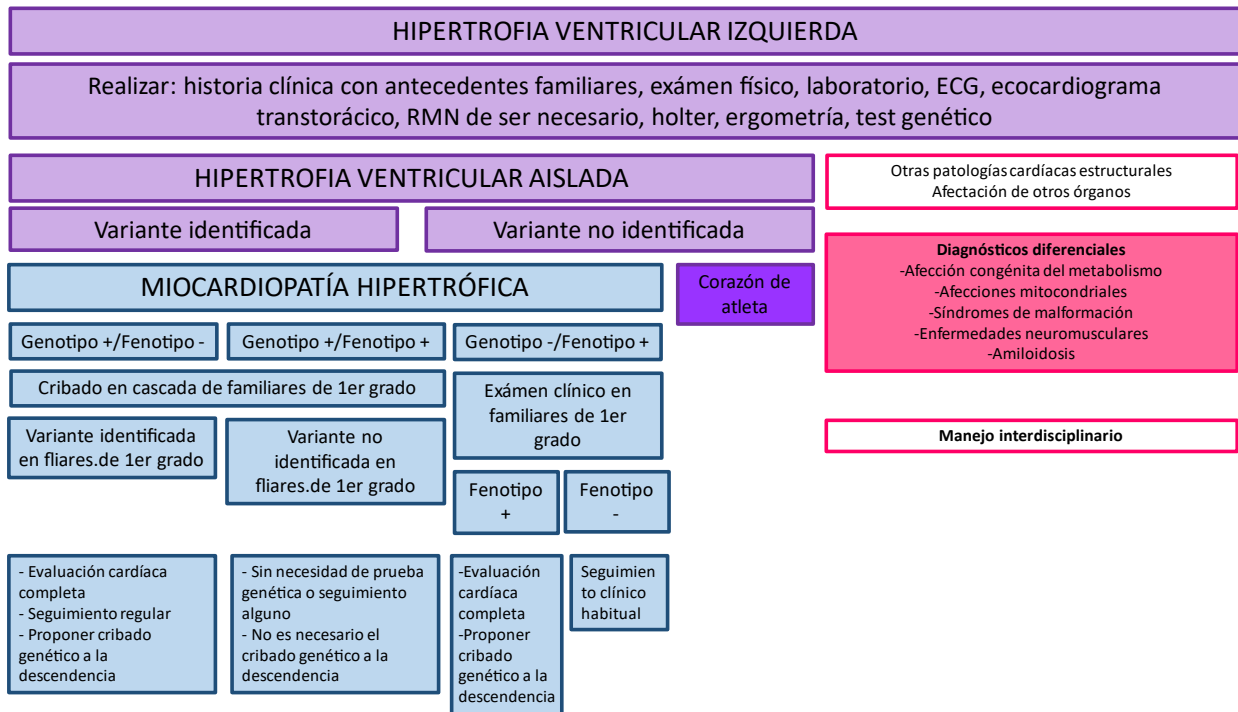
### MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define como la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de factores hemodinámicos que la expliquen<sup>7</sup>. Es la enfermedad cardiovascular monogénica más común, su penetrancia y expresividad son variables, y tiene una prevalencia de 1:500 adultos; es la miocardiopatía primaria más frecuente<sup>8</sup>.

La MCH es responsable de la mayor parte de las muertes súbitas que se producen en sujetos jóvenes, antes de los 35 años de edad, aparentemente sanos y en la población de deportistas<sup>9</sup>. La MCH oscila entre un curso clínico asintomático durante toda la vida y dolor torácico, disnea de esfuerzo, síncope, intolerancia progresiva al ejercicio o muerte súbita en el primer episodio, que pueden darse a cualquier edad<sup>9</sup>. Pueden presentarse 3 formas clínicas: la primera, forma clásica, debida a una variante en la B-MHC (beta miosina), da lugar a una hipertrofia casi siempre masiva, a predominio septal, que se detecta precozmente en la pubertad y tiene una tendencia notable a la muerte súbita; la que se asocia con una variante en el gen que codifica para la TnT (troponina T) con especial tendencia a la muerte súbita y escasa hipertrofia; y una variante en la MyBPC (proteína de unión a la miosina) en las que la aparición de la hipertrofia es muy tardía y de evolución benigna<sup>10</sup>.

#### Base genética

Durante las últimas dos décadas se encontró que la causa de la MCH es un conjunto de variantes en los genes que codifican para las proteínas sarcoméricas. Desde entonces se han descubiertomás de 450 mutaciones como causales de la MCH. Sin embargo, la mayoría de las variantes se producen en genes que codifican para proteínas sarcoméricas<sup>11</sup>. Las variantes del gen de la  $\alpha$ -miosina (*MYH7*) y de la proteína de unión a la miosina (*MyBPC*) son las causantes más frecuentes de MCH, luego las variantes en el gen de la troponina T (*TNNT2*) y las variantes en el gen sarcomérico (*BMH7*)<sup>12</sup>.



**Cuadro 1.** Diagnósticos diferenciales de hipertrofia ventricular izquierda. Adaptado de: Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9(Suppl 2):S388-S41.

Los casos de MCH debidos a mutaciones del gen *BMH7* (gen sarcómero) se han asociado con formas graves de hipertrofia presentes en edades tempranas de la vida, con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y muerte súbita. Los casos debidos a mutaciones del gen *MYBPC* se han asociado a un desarrollo tardío de la enfermedad y con buen pronóstico general, mientras que los de las mutaciones del gen *TNNT2* se han vinculado con grados leves o moderados de hipertrofia ventricular izquierda pero con riesgo alto de muerte súbita. Sin embargo, tales asociaciones carecen de significación estadística, por lo que aún no es posible discriminar fehacientemente fenotipos sobre la base del conocimiento del gen mutado<sup>12</sup>.

Tanto los factores genéticos como ambientales pueden comportarse como modificadores de la enfermedad. Factores como dieta, ejercicio físico y el nivel de presión arterial de cada sujeto también ejercen efectos moduladores sobre las mutaciones genéticas que condicionan la expresión fenotípica de la enfermedad<sup>12</sup>.

**Diagnóstico genético**

Dada la diversidad de los fenotipos puede ser difícil la certeza diagnóstica. Es importante descartar otros diagnósticos diferenciales como hipertensión arterial, toxicidad por drogas, entre otros, antes de realizar el diagnóstico de MCH (**Cuadro 1**). Los métodos actuales del análisis genético son todavía muy engorrosos y de un alto costo. Además, no son capaces de detectar más allá del 20-60% de las variantes<sup>10</sup>. Mediante el análisis genético también se puede identificar a los familiares que son portadores asintomáticos de la variante. Se estima que hasta un 30% de los familiares pueden presentar esta condición de portador silente<sup>12</sup>. El asesoramiento genético está recomendado en todos los pacientes

que presenten MCH y cuya causa no pueda explicarse por otra patología<sup>13</sup>. El análisis genético debería incluir los genes de proteínas sarcómeras más comúnmente implicados en la MCH<sup>12</sup> (**Tabla 1**).

**MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA**

La miocardiopatía dilatada se define como la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo y deterioro de la función sistólica izquierda, en ausencia de condiciones que alteren el llenado, tales como hipertensión, valvulopatías o enfermedad coronaria suficiente para generar un deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo<sup>14</sup>: es una causa importante de insuficiencia cardíaca y la principal indicación de trasplante cardíaco<sup>15</sup>. A pesar del análisis exhaustivo, en una gran proporción de pacientes no se encuentra causa evidente de la miocardiopatía, por lo que se le asigna el diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática<sup>14</sup>. Es una enfermedad con una herencia autosómica dominante con penetrancia variable y siendo posible la herencia autosómica recesiva, principalmente, mitocondrial y hasta ligada al X, con una prevalencia de 1:2500 personas. Durante muchos años, se creyó que la causa de esta entidad era viral o autoinmune, hoy se sabe que más de la mitad de los casos son de etiología genética. La miocardiopatía dilatada presenta gran morbimortalidad asociada, con una alta tasa de muerte súbita principalmente secundaria a arritmias ventriculares (entre 15 y 50% a los 5 años) es por eso que es importante su cribado genético<sup>16</sup>.

**Base genética**

Las causas genéticas de la miocardiopatía dilatada son muy diversas e incluyen genes que codifican para el sarcómero, para el cito-

**Tabla 1.** Recomendaciones de la Guía Europea para diagnóstico genético en MCH (13).

Recomendaciones	Clase	Nivel
El asesoramiento genético está recomendado en todos los pacientes que presenten MCH y que su causa no pueda explicarse por una causa no genética.	I	B
Realizar pruebas genéticas a los pacientes que cumplan con criterios diagnósticos de MCH.	I	B
Si se encuentra una variante definida, se recomienda cribado genético en cascada a los familiares adultos de primer grado.	I	B
En niños, se recomienda la realización de pruebas genéticas en mayores de 10 años, aunque es controvertido y es necesario individualizar cada caso.	IIa	C
Incluso a los familiares que presenten la misma variante se recomienda evaluación clínica con ECG + ecocardiograma y seguimiento a largo plazo.	I	C
Los familiares adultos de 1er grado sin la misma variante que el caso índice deberán liberarse de ulterior seguimiento y solo reevaluar si presentan síntomas.	IIa	B
En el caso de que el paciente índice no presente la variante causal o no se realice el cribado genético, se deberá realizar evaluación clínica con ECG y ecocardiograma, así como en familiares adultos de 1er grado y repetir cada 2-5 años o cada 6-12 meses si hay presencia de anomalías en el ecocardiograma.	IIa	B

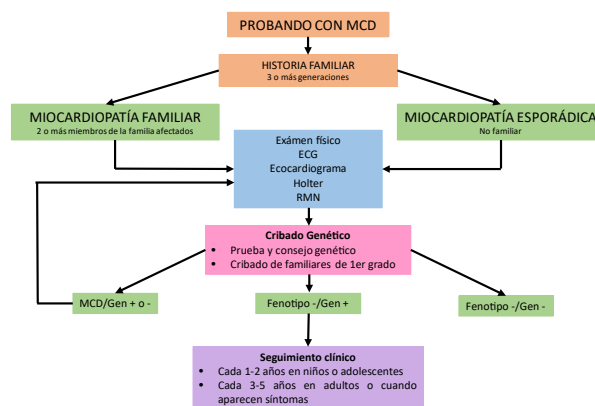
esqueleto, el núcleo y las mitocondrias<sup>16</sup>. Se han identificado más de 30 genes que producen miocardiopatía dilatada, las más conocidas son las variantes que se producen en los genes que codifican para la proteína titina (*TTN*) y para la lamina (*LMNA*). La titina es una de las proteínas más conocidas que forma parte de la estructura del sarcómero, y la *LMNA* codifica para una proteína nuclear; una variante en ella genera miocardiopatía dilatada y trastornos de la conducción progresivos (bloqueos AV completos), fibrilación auricular y arritmias ventriculares<sup>16</sup>.

### Diagnóstico genético

Las pruebas genéticas presentan una sensibilidad del 30-40% para la detección de las variantes causales. La evaluación genética debería comenzar con una historia clínica familiar detallada (incluyendo al menos 3 generaciones), historia de cardiomiopatías y de muerte súbita en familiares menores de 35 años de edad. El cribado de los familiares de 1er grado debería incluir un electrocardiograma y un ecocardiograma 2D. El diagnóstico de miocardiopatía dilatada familiar se realiza cuando hay 2 o más familiares afectados, es decir con fenotipo positivo<sup>16</sup>. Según una recomendación de la Asociación Americana del Corazón<sup>17</sup>, la prueba genética debería realizarse, con un nivel de consenso moderado, en pacientes con miocardiopatía dilatada familiar y no familiar además del asesoramiento genético. Los pacientes en los que las pruebas genéticas son negativas pueden liberarse del seguimiento a largo plazo, a diferencia de los que presentan pruebas positivas, que deberán continuar con un seguimiento regular (**Cuadro 2**).

## MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

Las miocardiopatías restrictivas (MCR) son un grupo de enfermedades que se caracterizan por un ventrículo izquierdo no dilatado y frecuentemente con función sistólica del ventrículo izquierdo conservada. Presentan como manifestación predominante la disfunción dias-

**Cuadro 2.** Algoritmo sobre el manejo de la miocardiopatía dilatada. Adaptado de: McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy. Genetic determinants and mechanisms. *Cardiomyopathy compendium. Circ Res* 2017;121(7):731-48.

tólica. Algunas de las enfermedades que causan miocardiopatía restrictiva son la amiloidosis, la sarcoidosis y la enfermedad de Fabry. Es por eso que el abordaje diagnóstico supone un reto para los especialistas cardiovasculares<sup>14</sup>.

La genética en la miocardiopatía restrictiva se asemeja a la de la miocardiopatía dilatada en que, frecuentemente, se observa penetrancia reducida y una edad de comienzo variable<sup>14</sup>.

Los genes con variantes infrecuentes implicados en la etiología de la miocardiopatía restrictiva idiopática y no sindrómica son, en la mayoría de los casos, genes que codifican para proteínas sarcoméricas.

### MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA FAMILIAR

La miocardiopatía restrictiva familiar se ha descrito en individuos desde la infancia hasta edad avanzada y suele presentar mal pronóstico, especialmente en niños. La enfermedad es muy infrecuente y la mayor serie de casos registrados en adultos presenta 91 pacientes en un período de tiempo de 17 años.

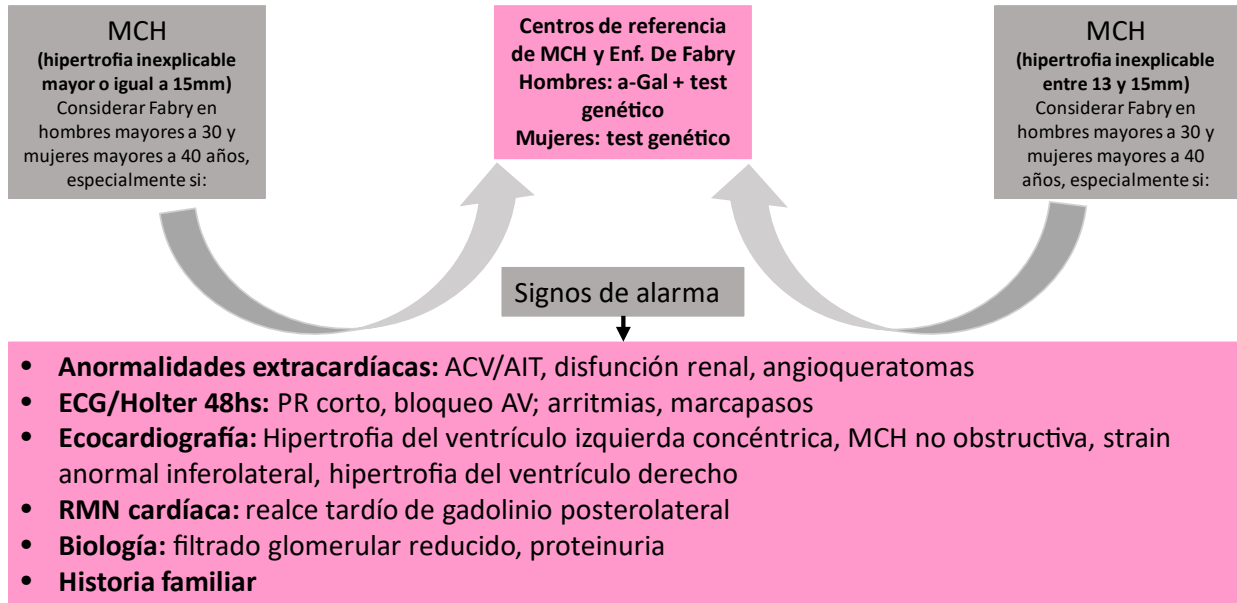
Los síntomas son de insuficiencia cardíaca, con ecocardiograma Doppler que muestra crecimiento biauricular y ventrículos no dilatados con función sistólica y espesor de la pared del ventrículo izquierdo conservados. El análisis hemodinámico se caracteriza por presiones de llenado elevadas en ventrículo derecho y ventrículo izquierdo en el cateterismo cardíaco<sup>14</sup>.

Debido a que pocos estudios han investigado las características de la miocardiopatía restrictiva familiar, el espectro genético causal de esta enfermedad es poco conocido y no existen recomendaciones claras acerca de la utilidad de los test genéticos en esta patología<sup>19</sup>.

### AMILOIDOSIS

La amiloidosis cardíaca es una miocardiopatía infiltrante caracterizada por el depósito de proteínas insolubles a nivel miocárdico. La presencia de la proteína amiloide se identifica a partir de la tinción con rojo Congo en las muestras de histología, mientras que su proteína precursora se identifica mediante inmunohistoquímica<sup>19</sup>.

## HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN UN PACIENTE ADULTO: ¿CUÁNDO SOSPECHAR FABRY?



**Cuadro 3.** Algoritmo diagnóstico en enfermedad de Fabry. Adaptado de: Hagége A, Réant P, Habilo G, Dammy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: literature review and expert point of view. 2019. Arch Cardiovasc Dis 112(4):278-287.

Se reconocen varias formas de amiloidosis según el tipo de proteína precursora. En este apartado, desarrollaremos solo la amiloidosis TTR (transtirretina), que suele deberse a una variante puntual en esta proteína expresada en el hígado, codificada por el gen *TTR*. Se conocen aproximadamente más de cien mutaciones puntuales del *TTR*, las cuales producen una proteína inestable que causa disfunción cardíaca, del sistema nervioso y a nivel renal. La muerte suele producirse por arritmias y muerte súbita<sup>20</sup>. Además, existe una variante de la amiloidosis TTR, que es la amiloidosis TTR salvaje y se caracteriza por generar afectaciones a nivel cardíaco (miocardiopatía restrictiva), síndrome del túnel carpiano y estenosis espinal<sup>19</sup>.

### Base genética

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante con una penetrancia variable, siendo el tipo de amiloidosis hereditaria más frecuente<sup>20</sup>. Se han descubierto aproximadamente 140 variantes en el gen de la transtirretina<sup>19</sup>. Una de las cosas más importantes que determinan el fenotipo de la amiloidosis TTR es la variante. Hay 5 variantes que están implicadas en el desarrollo de esta enfermedad: V122I, T60A, V30M, I68L y L111M, siendo la primera la más asociada con manifestaciones cardíacas.

### Diagnóstico genético

El diagnóstico de amiloidosis se basa en las características clínicas, los hallazgos imagenológicos a través de la gammagrafía cardíaca con pirofosfato y el diagnóstico definitivo requiere biopsia. La muestra de grasa subcutánea puede demostrar depósitos de amiloide en más del 80% de los pacientes. El diagnóstico de la amiloidosis TTR debe

realizarse una vez descartados los tipos más comunes de amiloidosis<sup>20</sup>. El diagnóstico genético se recomienda para distinguir entre amiloidosis TTR y la amiloidosis salvaje (en esta última la secuencia de ADN del gen *TTR* es normal)<sup>20</sup>. No se recomienda el estudio genético en menores de 16 años, debido a su futilidad<sup>21</sup>.

### ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry es otra de las enfermedades que generan un patrón de miocardiopatía hipertrófica y restrictiva a la vez.

Es una enfermedad progresiva con herencia ligada al cromosoma X que se caracteriza por la ausencia o deficiencia en la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A (a-Gal A) generando un depósito de glucosfingolípidos en los tejidos<sup>24</sup>. Presenta una prevalencia de 1:40000-117000, a pesar de que esto debe ser una subestimación de la real prevalencia de la enfermedad<sup>22</sup>. Debido a que es una enfermedad ligada al cromosoma X, la mayoría de los pacientes afectados son hombres y la transmisión es por mujeres portadoras<sup>14</sup>. Las manifestaciones clínicas varían desde la presentación clásica en pacientes pediátricos, hasta la forma atípica con afectación cardíaca y renal. La primera consiste en acroparestesias (crisis episódicas de intenso dolor en extremidades desencadenadas por diversos agentes estresantes), angioqueratomas (lesiones puntiformes rojas y violáceas que afectan a la parte inferior del tronco, glúteos, muslos y parte superior de las piernas) y anhidrosis. La afectación cardiovascular no suele resultar clínicamente evidente hasta la tercera o cuarta década de la vida, donde la mayoría de los pacientes presentan alguna manifestación. El hallazgo más frecuente es la hipertrofia del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma, aunque el grado de hipertrofia es leve hasta la tercera década de la vida, pero progresa con la edad. En el ECG pueden hallarse un intervalo PR corto e hiper-

**Tabla 2.** Criterios de 2010 de la Task Force para el diagnóstico de la miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha

I. Disfunción y alteraciones estructurales globales o regionales	
Mayores	En el ecocardiograma bidimensional: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediástole): <ul style="list-style-type: none"> <li>• PELP TSVD <math>\geq 32</math> mm (corregido por tamaño corporal [PELP/ASC] <math>\geq 19</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>• PECP TSVD <math>\geq 36</math> mm (corregido por tamaño corporal [PECP/ASC] <math>\geq 21</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>• o cambio del área fraccional <math>\geq 33\%</math></li> </ul> En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC <math>\geq 110</math> ml/m<sup>2</sup> (varones) o <math>\geq 100</math> ml/m<sup>2</sup> (mujeres)</li> <li>• O fracción de eyección del VD <math>\leq 40\%</math></li> </ul> En la angiografía del VD: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD
Menores	En el ecocardiograma bidimensional: acinesia o discinesia regionales del VD y 1 de las siguientes (en el periodo telediastólico): <ul style="list-style-type: none"> <li>• PELP TSVD <math>\geq 29</math> a <math>&lt; 32</math> mm (corregido por tamaño corporal [PELP/ASC] <math>\geq 16</math> a <math>&lt; 19</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>• PECP TSVD <math>\geq 32</math> a <math>&lt; 36</math> mm (corregido por tamaño corporal [PECP/ASC] <math>\geq 18</math> a <math>&lt; 21</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>• O cambio del área fraccional <math>&gt; 33</math> a <math>\leq 40\%</math></li> </ul> En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC <math>\geq 100</math> a <math>&lt; 110</math> ml/m<sup>2</sup> (varones) o <math>\geq 90</math> a <math>&lt; 100</math> ml/m<sup>2</sup> (mujeres)</li> <li>• O fracción de eyección del VD <math>&gt; 40</math> a <math>\leq 45\%</math></li> </ul>
II. Caracterización del tejido de la pared	
Mayores	Miocitos residuales $< 60\%$ mediante análisis morfométrico (o $< 50\%$ si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica
Menores	Miocitos residuales del 60 al 75% mediante análisis morfométrico (o del 50 al 65% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica
III. Anomalías de la repolarización	
Mayores	Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V1, V2 y V3) o más allá en individuos de edad $> 14$ años (en ausencia de BRDH con QRS $\geq 120$ ms)
Menores	Ondas T invertidas en las derivaciones V1 y V2 en individuos de edad $> 14$ años (en ausencia de BRDH completo) o en V4, V5 o V6 Ondas T invertidas en las derivaciones V1, V2, V3 y V4 en individuos de edad $> 14$ años en presencia de un BRDH completo
IV. Anomalías de despolarización/conducción	
Mayores	Onda epsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (V1 a V3)
Menores	Potenciales tardíos mediante SAEKG en al menos uno de tres parámetros, en ausencia de una duración del QRS $\geq 110$ ms en el ECG estándar: duración del QRS filtrado $\geq 114$ ms; duración del QRS terminal $< 40$ $\mu$ V (duración de señal de baja amplitud) $\geq 38$ ms; raíz de la media cuadrados de los voltajes de los 40 ms terminales $\leq 20$ $\mu$ V Duración de la activación terminal del QRS $\geq 55$ ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V1, V2 o V3, en ausencia de BRDH completo
V. Arritmias	
Mayores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BRIH con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF; y positivo en aVL)
Menores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de TSVD, con morfología de BRIH con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido $> 500$ extrasístoles ventriculares por 24 h (Holter)
VI. Antecedentes familiares	
Mayores	M/DAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios actuales de la Task Force M/DAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado Identificación de una mutación patogénica* clasificada como asociada o probablemente asociada a la M/DAVD en el paciente examinado
Menores	Antecedentes de M/DAVD en un familiar de primer grado en el que no es factible determinar si cumple los criterios actuales de la Task Force Muerte súbita prematura ( $< 35$ años de edad) debida a presunta M/DAVD en un familiar de primer grado M/DAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de la Task Force en un familiar de segundo grado

ASC: área de superficie corporal. aVF: aumento de voltaje en derivación unipolar del pie izquierdo. aVL: aumento de voltaje en derivación unipolar de brazo izquierdo. BRDH: bloqueo de rama derecha del haz. BRIH: bloqueo de rama izquierda del haz. ECG: electrocardiograma. M/DAVD: miocardiopatía/dislipasia arritmogénica ventricular derecha. PECP: proyección de eje corto paraesternal. PELP: proyección de eje largo paraesternal. RM: resonancia magnética. SAEKG: electrocardiograma de promediación de señal. TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho. VD: ventrículo derecho.

\* Una mutación patogénica es una alteración del ADN asociada a la M/DAVD que altera o se prevé que alterará la proteína codificada, no se observa o es muy poco común en una población de control amplia sin M/DAVD y bien altera o se predice que alterará la estructura o la función de la proteína, bien presenta un ligamiento demostrado con el fenotipo de la enfermedad en un examen genealógico concluyente. Adaptado de: Quarta G, Elliott PM. Criterios diagnósticos para la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(7): 599-605.

trofia del ventrículo izquierdo, con evidencia más tardía de bradicardia e, incluso, bloqueo aurículo-ventricular completo.

### Base genética

La enfermedad de Fabry puede estar causada por más de 800 variantes diferentes en el gen *GLA* que codifica para la proteína a-Gal A. Los defectos más frecuentemente hallados son las variantes puntuales, a pesar de que pueden encontrarse delecciones mayores e incluso mosaicismos<sup>23</sup>.

### Diagnóstico genético

El diagnóstico de la enfermedad de Fabry no es fácil (**Cuadro 3**).

De hecho, el tiempo medio que transcurre entre la aparición de los síntomas y el momento del diagnóstico es aproximadamente de 20 años<sup>23</sup> debiendo confirmarse por el hallazgo de bajos niveles de la enzima a-Gal A en sangre periférica. Niveles por debajo del 25% del valor normal deberían considerarse diagnósticos<sup>14</sup>. Más allá del diagnóstico clínico y bioquímico, debe confirmarse el diagnóstico a nivel genético, sobre todo en mujeres, ya



que pueden mostrar una actividad normal de la enzima y aún así presentar la enfermedad<sup>22</sup>.

## MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

Es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por la pérdida de los miocardiocitos y su sustitución por tejido fibroso o fibroadiposo que comienza en el epicardio y progresa hacia el endocardio, afectando principalmente la pared libre del ventrículo derecho, de lo que resulta el adelgazamiento y la dilatación aneurismática predominantemente en el tracto de entrada, tracto de salida y ápex (triángulo de displasia) y da lugar a arritmias, muerte súbita e insuficiencia cardíaca<sup>24</sup>. Su prevalencia es difícil de estimar debido a lo dificultoso del diagnóstico. El carácter inespecífico de los signos clínicos y la ausencia de una prueba diagnóstica única hacen que el diagnóstico de esta patología sea difícil.

### Bases genéticas

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante causada por variantes en los genes que codifican para proteínas desmosómicas que juegan un rol importante en la adhesión entre células. El gen más frecuentemente afectado es el *PKP2* (10-45% de los pacientes), seguido del gen *DSP* (10-15%) y el *DSG2* (7-10%)<sup>24</sup>.

### Diagnóstico clínico y genético

En 1994 la "Task force" estableció criterios diagnósticos, pero la experiencia clínica posterior con el empleo de estas guías indicó que estos criterios, a pesar de ser muy específicos, carecen de sensibilidad en las fases tempranas de la enfermedad. Es por este motivo que en 2010 se establecieron nuevos criterios diagnósticos que incluyen disfunción y alteraciones estructurales globales o regionales, las características del tejido de la pared, la presencia de anomalías de la repolarización, en la despolarización/conducción, arritmias y antecedentes familiares (**Tabla 2**):

- *Diagnóstico definitivo*: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, o cuatro menores de categorías diagnósticas diferentes.
- *Diagnóstico limítrofe*: un criterio mayor y uno menor, o tres menores de categorías diagnósticas diferentes.
- *Diagnóstico posible*: un criterio mayor o dos menores de categorías diagnósticas diferentes.

El diagnóstico clínico de esta enfermedad en un individuo modifica el riesgo genético de sus familiares de primer grado, que pasa del 1:1000-1:5000 de la población general a 1:2. Es esencial el seguimiento estricto de estos criterios, ya que las variantes en genes desmosómicos parecen ser bastante frecuentes en individuos normales y su expresión es muy variable. De hecho, muchos pacientes presentan más de una variante patogénica, lo que indica que la carga genética es de especial importancia en esta enfermedad<sup>17</sup>. Las pruebas genéticas en esta patología están indicadas para la confirmación diagnóstica y para realizar un tamizaje en cascada de la familia<sup>24</sup>.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como un aumento de la presión arterial pulmonar media mayor o igual a 20 mmHg en reposo mediante cateterismo cardíaco derecho. Una presión arterial pulmonar media normal en reposo es  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite superior de la normalidad de 20 mmHg. La clasificación clínica permite distinguir 5 tipos de HAP:

- *Grupo I*. Hipertensión arterial pulmonar idiopática (incluye la enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar).
- *Grupo II*. Hipertensión pulmonar secundaria a patología de cavidades izquierdas.
- *Grupo III*. Hipertensión pulmonar secundaria a patología respiratoria.
- *Grupo IV*. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica.
- *Grupo V*. Hipertensión pulmonar de origen indeterminado o de causa multifactorial.

Son escasos los datos acerca de la verdadera incidencia de esta patología.

### Base genética

- *Grupo I*. Las variantes heterocigotas del gen *BMPR2* causan aproximadamente el 75% de los casos de hipertensión pulmonar familiar y hasta aproximadamente el 25% de los casos de hipertensión pulmonar aparentemente esporádica. El gen *BMPR2* codifica para una proteína que participa en el control de la proliferación celular vascular. Se ha identificado la enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar heredable en familias cosanguíneas, lo que indica una transmisión recesiva. La variante que se ha encontrado tiene relación directa con esta patología se encuentra en el gen que codifica para el factor de iniciación de la traducción de alfa cinasa 4 (*EIF2AK4*).
- *Grupo II*. No se ha encontrado un gen que se relacione con este subtipo de hipertensión pulmonar.
- *Grupo III*. El polimorfismo genético puede contribuir a la determinación de la gravedad de la hipertensión pulmonar en pacientes hipoxémicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- *Grupo IV*. No se ha establecido ningún tipo de relación con variantes genéticas específicas hasta el momento.
- *Grupo V*. La heterogeneidad de este grupo no permite realizar una descripción adecuada de los factores de riesgo genéticos y epidemiológicos<sup>25</sup>.

### Diagnóstico genético

La disponibilidad del diagnóstico genético abrió un nuevo campo en la atención sanitaria, incluido el asesoramiento genético para la hipertensión pulmonar. Los pacientes del grupo I deben recibir información sobre las pruebas y asesoramiento genético porque tienen una probabilidad muy alta de ser portadores de una variante que cause la enfermedad. Estos pacientes deben someterse a cribado de la variante del gen *BMPR2*. Cuando no se identifica ninguna variante del gen *BMPR2* en paciente con HAP familiar o HAP del grupo I en menores de 40 años o cuando la HAP se produce en pacientes con historia personal o familiar de telangiectasia hemorrágica hereditaria, se puede considerar el

cribado de los genes *ACVRL1* y *ENG*. En pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar esporádica o familiar, se deben realizar pruebas genéticas para variantes del gen *EIF2AK4*; la presencia de una mutación bialélica en ese gen es suficiente para confirmar el diagnóstico y evitar la realización de una biopsia pulmonar para la confirmación histológica<sup>25</sup>.

## CANALOPATÍAS

### SÍNDROME DE QT LARGO

El síndrome de QT largo es un trastorno genético y se caracteriza clínicamente por un intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca prolongado en las 12 derivaciones del ECG y una mayor probabilidad de presentar síncope, crisis convulsivas o muerte súbita<sup>26</sup>. Presenta una herencia autosómica dominante con una prevalencia de 1:2500. Las manifestaciones típicas suelen darse tras la estimulación adrenérgica o durante el puerperio. La arritmia característica es la torsade de pointes que con frecuencia se revierte espontáneamente a ritmo sinusal normal y genera solo un episodio de síncope. Sin embargo, en un 5% de los pacientes generan un episodio de muerte súbita<sup>9</sup>.

#### Base genética

La mayor parte de las veces esta patología presenta una herencia autosómica dominante. La forma recesiva del síndrome de QT largo, descrita anteriormente como síndrome de Jervell y de Lange-Nielson, se caracteriza por un fenotipo cardíaco grave y pérdida de la audición neurosensible. Se han identificado variantes en más de 16 genes en pacientes con síndrome de QT largo, un 75% de los casos son causados por variantes en 3 genes principales (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*) que codifican para proteínas que forman parte del canal iónico de potasio o de sodio, cruciales para mantener el potencial de acción cardíaco; a pesar de esto, en un 5% de los casos no se ha podido esclarecer un origen genético. En el subtipo LQT1, los episodios cardíacos se presentan más frecuentemente nadando y durante el ejercicio; en cambio, en los subtipos LQT2 y LQT3, los episodios cardíacos se dan con mayor frecuencia durante el reposo/sueño.

Se recomienda realizar pruebas genéticas a:

- Pacientes asintomáticos con intervalo QT prolongado en el ECG.
- Familiares de 1er grado de un paciente con genotipo positivo.
- Pacientes que hayan presentado torsade de pointes inducida por drogas<sup>27</sup>.

### SÍNDROME DE QT CORTO

Desde que fue descrito este síndrome en el año 2000, se han descubierto 3 subtipos que presentan herencia autosómica dominante. Es resultado de una variante con ganancia de función en los genes que codifican para las proteínas que forman parte de los canales de potasio generando un acortamiento de la fase 3 de la repolarización. A diferencia del síndrome de QT largo esta patología es muy poco frecuente y con alta mortalidad. Los pacientes se presentan alrededor de los 30 años de edad con síntomas como palpaciones, síncope o paro cardíaco, pero puede presentarse como un episodio de muerte súbita desde los 3 meses hasta los 77 años de edad<sup>27</sup>.

### Diagnóstico clínico y genético

A pesar de que aún no hay consenso con respecto a los criterios diagnósticos, se acordó que debe sospecharse este síndrome ante la presencia de un intervalo QT menor o igual a 330 ms, historia familiar de síndrome de QT largo, historia de muerte súbita en familiares antes de los 40 años de edad o que hayan sobrevivido a una muerte súbita con corazón estructuralmente normal<sup>27</sup>.

La primera variante descrita asociada con esta patología fue en el gen *KCNH2*. Desde entonces<sup>28</sup> se han descrito variantes en los genes *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1c*, *CACNB2*<sup>29</sup>. La prueba genética debería realizarse a todos los pacientes diagnosticados, pero la no identificación de una variante genética no excluye el diagnóstico, por lo que no se realiza de rutina<sup>30</sup>.

### TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA (TVPC)

Es una arritmia hereditaria potencialmente mortal, que se expresa principalmente en sujetos jóvenes y suele manifestarse por síncope, crisis convulsivas o muerte súbita asociadas al ejercicio. Puede presentarse a cualquier edad, desde el lactante hasta los 40 años. Nadar es un desencadenante típico de eventos arritmogénicos en la TVPC. A diferencia de lo que ocurre con el síndrome de QT largo, la TVPC se asocia a un ECG de 12 derivaciones completamente normal<sup>9</sup>.

#### Base genética

Se han identificado variantes en 2 genes principales que se encuentran relacionados con esta patología: el gen que codifica para el receptor de rianodina (*RyR2*) y la calscuestrina cardíaca (*CASQ2*), asociadas respectivamente a una forma autosómica dominante y autosómica recesiva de la enfermedad. Las variantes en los genes que codifican para estas proteínas dan lugar a un aumento en la liberación de calcio procedente del retículo sarcoplasmático fomentando la aparición de arritmias desencadenadas. Es más frecuente el hallazgo de variantes en el gen que codifica para el *RyR2* siendo la muerte súbita la manifestación clínica inicial más frecuente<sup>28</sup>.

#### Diagnóstico genético

Es muy importante la evaluación genética de todos los familiares de los casos detectados de esta patología para el diagnóstico presintomático y el consejo adecuado con respecto a la reproducción. Además, el diagnóstico genético permite el tratamiento precoz con betabloqueantes ya que mejora sustancialmente el pronóstico<sup>29</sup>. Se recomienda la realización de tests genéticos para:

Cualquier paciente en el que un cardiólogo haya establecido una sospecha clínica de TVPC.

Familiares apropiados tras identificar una mutación causante de la TVPC en un caso índice

### SÍNDROME DE BRUGADA

El síndrome de Brugada (SB) fue descrito por primera vez en 1992 por los hermanos Pedro y Joseph Brugada y 4 años después utilizado como epónimo para describir el síndrome por Gan-Xin Yan y Charles Antzelevich<sup>31</sup>. Es un síndrome hereditario que se caracteriza por una elevación del segmento ST con morfología descendente (mayor o igual a 2 mm) seguida de una onda T registrada en las



derivaciones precordiales derechas V1-V3 (patrón electrocardiográfico de tipo I) y un aumento de la predisposición a la muerte súbita. También se ha identificado un patrón electrocardiográfico de tipo II caracterizado por una morfología del ST en silla de montar mayor o igual a 2 mm seguido de una onda T positiva, y un patrón electrocardiográfico de tipo III consistente en una elevación del segmento ST con morfología descendente o en silla de montar menor o igual a 1 mm que no se considera diagnóstico de SB<sup>9</sup>. La administración endovenosa de un bloqueante de canal de sodio (procainamida, flecainida o ajmalina) pueden transformar un patrón oculto o no diagnóstico en un patrón tipo I<sup>29</sup>. Aunque este síndrome puede presentarse a cualquier edad, afecta predominantemente a varones adultos jóvenes (30-40 años)<sup>9</sup>.

### Base genética

La enfermedad se transmite en forma autosómica dominante con penetrancia y expresividad variables<sup>32</sup>. El primer gen relacionado con el SB en un 25% de los casos es el *SCN5A*, que codifica para el canal de sodio cardíaco; se trata del mismo gen que está ligado al LQT3<sup>29</sup>. Otros de los genes involucrados en el desarrollo de este síndrome son los que codifican para el tipo L del canal de calcio (*CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1*)<sup>32</sup>, pero se han reportado variantes en otros genes (*GPD1L*, *HEY2*, *PKP2*, *RANGRF*, *SCN10A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SLMAP* y el *TRPMA*) que son responsables del 2 al 5% de los casos con SB<sup>34</sup>.

### Diagnóstico genético

El rendimiento de las pruebas genéticas actualmente disponibles para el SB es de aproximadamente un 20-30%. El principal rol del test genético es confirmar la patología en el caso índice. Se recomienda:

- Realizar pruebas genéticas para el gen *SCN5A* en el paciente en el que se ha confirmado el diagnóstico de SB (patrón tipo I)<sup>35</sup>.
- No están indicadas las pruebas genéticas en pacientes que presentan un patrón electrocardiográfico tipo II o tipo III aislado<sup>9</sup>.
- En el caso de que las pruebas genéticas sean positivas en el caso índice que, además debe tener un patrón tipo I en el ECG, se podrían realizar pruebas genéticas a los familiares de primer grado<sup>35</sup>.

## DISLIPEMIAS

### HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La hipercolesterolemia familiar es un desorden genético del metabolismo de las lipoproteínas que se asocia con una elevada concentración en plasma de colesterol de las LDL y con la presencia de signos clínicos característicos y un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, con una prevalencia entre 1:200-250<sup>36</sup>.

#### Base genética

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad monogénica con una penetrancia de aproximadamente el 100%. Se produce principalmente por una variante con pérdida de función en los genes que codifican para el receptor de LDL (gen *LDL* localizado en el locus 19p13.1-13.3) o el gen que codifica para la ApoB (gen *APOB* localizado en el locus 2p24-23), o con ganancia de la función en el gen que

**Tabla 3.** Criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

Historia familiar	
- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres < 60 años) y/o	1
- Familiar de primer grado con niveles de cLDL > 210 mg/dl	
- Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o	2
- Familiar < 18 años con cLDL ≥ 150 mg/dl	
Antecedentes personales	
- Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
- Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
Examen físico	
- Xantomas tendinosos	6
- Arco corneal < 45 años	4
Análisis de laboratorio	
- cLDL ≥ 330 mg/dl	8
- cLDL 250-329 mg/dl	5
- cLDL 190-249 mg/dl	3
- cLDL 155-189 mg/dl	1
Análisis genético	
- Mutación funcional en el gen del <i>LDL</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Diagnóstico de HF	
- Certeza: ≥ 8 puntos; probable: 6-7 puntos; posible: 3-5 puntos	

*Adaptado de: Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimon L, Diaz-Diaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Semergen 2015;41(1):24-33.*

codifica para la PCSK9 (localizado en el locus 1p32)<sup>37,38</sup>. Se definieron 3 causas genéticas principales que afectan la unión de las LDL circulantes a su receptor:

- Alteración del receptor de LDL (95%).
- Alteración del ligando ApoB (5%).
- Alteración de la proproteína subtilisina kexina convertasa tipo 9 (PCSK9), encargada de la degradación del rLDL (menos de un 2%)<sup>36</sup>.

La enfermedad puede presentarse en forma heterocigota u homocigota. En los heterocigotas la enfermedad suele manifestarse antes de los 50 años de edad. En la forma homocigota, más severa, pero de frecuencia menor, la aparición de la enfermedad coronaria es más precoz y puede ocurrir entre la primera y segunda década de la vida<sup>36</sup>.

### Diagnóstico genético

El diagnóstico de esta patología se basa en los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda (Tabla 3)<sup>39</sup>. El diagnóstico puede ser confirmado a través de los tests genéticos, con una capacidad de detectar mutaciones en un 60-80%.

Considerar el diagnóstico de HF en pacientes con:

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura fatal o no fatal.
- Xantomas tendinosos en el paciente o en miembros familiares.
- Niveles de LDL mayores a 190 mg/dl en adultos o mayores a 150 mg/dl en niños.
- Familiares de 1er grado con HF<sup>37</sup>.

**Tabla 4.** Criterios de Ghent modificados para el diagnóstico de síndrome de Marfan.

Sin historia familiar de síndrome de Marfan
- Diám de porción sinusal de la aorta (Z score mayor o igual a 2) + ectopia lentis
- Diám de porción sinusal de la aorta (Z score mayor o igual a 2) + mutación en el gen FBN1
- Diám de porción sinusal de la aorta (Z score mayor o igual a 2) + score sistémico mayor a 7
Ectopía lentis + mutación en FBN1 + Diám de porción sinusal de la aorta conocido
Con historia familiar de síndrome de Marfan
- Ectopia lentis
- Score sistémico mayor o igual a 7
- Diám de porción sinusal de la aorta con Z score mayor o igual a 2 en pacientes mayores de 20 años o con Z score mayor o igual a 3 en pacientes menores de 20 años de edad.

Adaptado de: Bitterman AD, Sponseller PD. Marfan Syndrome: a clinical update. *J Am Acad Orthop Surg* 2017; 25:603-609.

Además, recomiendan que el diagnóstico de HF sea confirmado mediante una prueba genética (Clase de recomendación I, Nivel de evidencia C)<sup>37</sup>. También recomiendan el cribado de HF a partir de los 5 años de edad, y en forma más temprana si hay sospecha de HF homocigota<sup>37</sup>.

La falta de detección de variantes no descarta la presencia de HF, lo cual refleja las limitaciones del estudio genético.

## DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR

Es una enfermedad con una prevalencia de 1:10000 con un patrón de herencia autosómico recesivo que se caracteriza por acumulación de residuos de lipoproteínas en el plasma y el desarrollo de aterosclerosis prematura; sin embargo, su fisiopatología es poco conocida y además del genotipo debe haber un factor desencadenante como diabetes mellitus, hipotiroidismo, obesidad, fármacos o falla renal. La mayoría de los pacientes cursan con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia<sup>40</sup>.

### Base y diagnóstico genético

Se produce por variantes en el gen que codifica para la proteína ApoE (APOE locus 19q13.2)<sup>40</sup>. La detección de la variante en el gen que codifica para la ApoE, previamente mencionada, es diagnóstica de esta patología, por lo que debe realizarse la prueba genética si hay sospechas de esta<sup>40</sup>.

## ENFERMEDADES DE LA AORTA Y CONECTIVO-VASCULARES

Los síndromes aórtico genéticos que trataremos en este apartado por su relevancia clínica. Incluyen el síndrome de Marfan, el síndrome de Loeys-Dietz y el síndrome de Ehlers-Danlos.

### SÍNDROME DE MARFAN

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante que presenta las siguientes manifestaciones clínicas:

- **Cardiovasculares:** disección de raíz aórtica, prolapso de válvula mitral, dilatación del ventrículo izquierdo.
- **Oftalmológicas:** miopía, glaucoma, cataratas, *ectopia lentis*.
- **Musculoesqueléticas:** sobrecrecimiento de los huesos largos, *pectus carinatum* o *excavatum*, aracnodactilia, escoliosis, pie plano.

**Tabla 5.** Score diagnóstico para síndrome de Marfan.

Características	Puntos
Deformidad del tórax	
- Pectus carinatum (2)	
- Pectus excavatum (1)	2
- Asimetría torácica (1)	
Ectasia dural	2
Características faciales	1
Deformidad del pie	
- Retropié (2)	2
- Pie plano (1)	
Prolapso de válvula mitral (1)	1
Miopía (+ de 3 dioptrías)	2
Neumotórax	2
Protrusión acetabular	1
Extensión reducida del codo	1
Estrías	1
Deformidad espinal	
- Escoliosis (1)	1
- Cifosis toracolumbar (1)	
Deformidades del hallux y de la muñeca	3
Máximo score:	20

Adaptado de: Bitterman AD, Sponseller PD. Marfan Syndrome: a clinical update. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25:603-609

Se han descrito criterios para el diagnóstico de este síndrome (Tablas 4 y 5).

### Base genética

Se sabe que esta patología se debe a una variante en el gen que codifica para la proteína fibrilina (FBN1) ubicado en el cromosoma 15. La fibrilina 1 forma parte del tejido conectivo de los sistemas cardiovascular y musculoesquelético<sup>41</sup>.

### Diagnóstico genético

El diagnóstico del síndrome de Marfan se realiza a través de los criterios de Ghent modificados<sup>42</sup>. Es importante el cribado genético en estos pacientes ya que la variante en el gen de la fibrilina se detecta en un 97% de los casos y esto sirve para confirmar el diagnóstico, realizar cribado en los familiares y realizar diagnóstico prenatal. El tipo y localización de la variante es importante para predecir el fenotipo a largo plazo y crear un programa de manejo a largo plazo<sup>42</sup>.

### SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ

Es una enfermedad del tejido conectivo con herencia autosómica dominante con características clínicas similares al síndrome de Marfan. Presenta las siguientes manifestaciones:

- **Cardiovasculares:** aneurismas rápidamente progresivos de la raíz aórtica, disección aórtica, válvula aórtica bicúspide, *ductus* arterioso persistente, prolapso de valva mitral, fibrilación auricular, hipertrofia del ventrículo izquierdo.
- **Musculoesqueléticas:** *pectus excavatum* o *carinatum*, pie plano, escoliosis, hiperextensión de las articulaciones, hipotonía muscular en la infancia.
- **Alergias:** este síndrome ha sido asociado con rinitis alérgica, asma, eccemas, alergias alimentarias.
- **Gastrointestinales:** constipación, enfermedad eosinofílica intestinal, disfagia, dolor abdominal crónico<sup>43</sup>.

### Base genética

Es una patología causada por variantes en el gen *TGFβ*. Los pacientes son clasificados según los genes alterados: *LDS1*: variante en el gen *TGFβR1*; *LDS2*: variante en el gen *TGFβR2*; *LDS3*: variante en el gen *SMAD3*; *LDS4*: variante en el gen *TGFβ2*; *LDS5*: variante en el gen *TGFβ3*; *LDS6*: variante en el gen *SMAD2*. La variante más frecuente es la hallada en el gen *TGFβR2*<sup>44</sup>.

### Diagnóstico genético

El diagnóstico genético es importante, deberá tomarse en cuenta para definir una conducta quirúrgica temprana en pacientes con historia familiar de enfermedad aórtica agresiva o características craneofaciales severas<sup>43</sup>. Además, la dilatación y la disección aórticas tienen lugar a edades más tempranas con respecto al síndrome de Marfan, por eso ante sospecha clínica de esta patología se sugiere solicitar pruebas genéticas que la confirmen<sup>45</sup>.

### SÍNDROME DE EHLER DANLOS

El síndrome de Ehler Danlos es un conjunto de enfermedades que afectan al tejido conectivo, muy poco frecuente, y según la clasificación de Villefranche incluye 6 tipos: el clásico, el hiperlaxo, el vascular, tipo cifoescoliosis, tipo artrocalasia y tipo dermatosparaxis<sup>46</sup>. El más grave es el tipo vascular, debido a muertes tempranas por rotura arterial. Como características clínicas, este síndrome presenta: hipermotilidad articular, hiperlaxitud, fragilidad cutánea y debilidad muscular<sup>47</sup>.

### Base y diagnóstico genético

El diagnóstico debe considerarse ante la ausencia de otra causa posible y uno o más de los siguientes:

- Hiperlaxitud de las articulaciones.
- Hematomas y sangrados anormales.
- Disección o ruptura de vasos de forma inexplicable.
- Hiperextensibilidad o fragilidad de la piel.
- Luxación articular espontánea de articulaciones.
- *Tipo clásico*: cuando hay sospecha de este subtipo, se recomienda realizar una biopsia de piel y someterla a análisis por microscopía electrónica como primer paso para buscar los típicos "coliflores" que implican una fibrillogénesis anormal. De observarse una importante cantidad de "coliflores", el siguiente paso es realizar un test genético para colágeno tipo V (genes *COL5A1* y *COL5A2*).
- *Tipo vascular*: el diagnóstico de este subtipo debe ser descartado en aquellos pacientes en los que se observen rupturas arteriales o de órganos en forma inexplicable. Este subtipo es causado por mutaciones en el gen *COL3A1* que codifica para el colágeno de tipo III.
- *Tipo hiperlaxo*: no existe hasta el momento un test diagnóstico para este subtipo, y las bases genéticas son aún desconocidas.
- *Tipo cifoescoliosis*: este subtipo presenta herencia autosómica recesiva y se caracteriza por una mutación en el gen *PLOD1* que codifica para una enzima hidroxilasa, generando hipotonía muscular a edad temprana y cifoescoliosis severa.
- *Tipo artrocalasia*: extremadamente raro, con herencia autosómica dominante, producido por una mutación en el gen que codifica para el colágeno de tipo I.

- *Tipo dermatosparaxis*: extremadamente raro, con herencia autosómica recesiva, causado por una mutación en el gen *ADAMTS2* que codifica para una proteína de procolágeno.

Hoy hay una gran variedad de Ehlers Danlos que presentan formas clínicas de difícil diagnóstico, por lo que la decisión de realizar pruebas genéticas para confirmarlos es extremadamente difícil; pero pensar en esta enfermedad y confirmar el diagnóstico definitivamente mejoraría la calidad y la expectativa de vida realizando tratamientos específicos para esta patología<sup>46</sup>.

## DISCUSIÓN

Durante el desarrollo de esta monografía se analizaron las bases genéticas de cada patología, la posibilidad del diagnóstico genético mediante pruebas genéticas y su utilidad en la práctica diaria.

Queda establecida la importancia del asesoramiento genético en el abordaje integral de cada una de estas patologías, que es necesario se realice por profesionales idóneos para poder brindar información y asistencia a las familias que están afectadas por un trastorno genético o en riesgo de padecer uno, recopilando y analizando los antecedentes familiares y los patrones hereditarios con el fin de calcular la probabilidad de aparición de un trastorno genético en estas familias<sup>3</sup>. Las pruebas genéticas deben ser ofrecidas al paciente índice que cumple con los criterios diagnósticos para una enfermedad genética cardiovascular, precedidos por una evaluación clínica completa. Es importante remarcar que la interpretación de los mismos no es sencilla debido a los distintos tipos de variantes (patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto, probablemente benignas o benignas)<sup>49</sup>. La asignación cuidadosa de la patogenicidad de una variante es un aspecto clínicamente relevante en los reportes de los resultados de una prueba genética. Para la valoración de la patogenicidad de una variante genética se deben tener en cuenta varios aspectos: si la variante se encuentra reportada en la literatura asociada a enfermedad, si está demostrada su cosegregación con una enfermedad específica, su frecuencia alélica en la población general, el tipo de variante, su localización a nivel del gen/proteína, el grado de conservación del aminoácido afectado y su impacto sobre las propiedades fisicoquímicas de la proteína<sup>7</sup>. Cuanto más rara es la variante genética, menor es su frecuencia alélica en la población general y mayor es la posibilidad de que pueda asociarse a la enfermedad. Si hay dudas en la patogenicidad de la variante genética "de significado clínico incierto", no se recomienda su utilización con valor clínico predictivo de la enfermedad<sup>49</sup>.

Más allá de esto, debemos, como cardiólogos clínicos y cardiólogos en formación, estudiar e introducirnos en la Genética Clínica en Cardiología para poder brindarles a nuestros pacientes el mejor asesoramiento posible.

Hay muchos aspectos de la realización de las pruebas genéticas que pueden derivar en problemas éticos. Por ejemplo, las limitaciones acerca de qué panel genético realizar ante cierta patología, la privacidad del paciente y de su familia. El médico solicitante tiene la responsabilidad de hacer uso de estas pruebas en forma responsable<sup>48</sup>.

Otra de las problemáticas relacionadas con la genética en Cardiología son los altos costos de estas pruebas genéticas, lo que puede deri-

var en una medicina al alcance de una porción reducida de la población. Como puntos a destacar y como se mencionó en el desarrollo, las miocardiopatías son generadas por una importante cantidad de variantes que pueden solaparse y generar diversas patologías, este es el desafío para el médico encargado de interpretar estos resultados. Hay un conjunto de genes que producen las canalopatías, y el desafío sigue estando en interpretar los resultados de las pruebas genéticas; siempre acompañado de la clínica del paciente, que nos puede orientar hacia uno u otro diagnóstico.

Dentro de lo que son las dislipemias, más allá de las variantes halladas, son enfermedades multifactoriales y no sólo generadas por una variante en un gen.

Finalmente, dentro de las enfermedades del tejido conectivo, hay variantes que son determinantes en la confirmación diagnóstica de la patología pero con signos y síntomas clínicos muy similares, por lo que muchas veces no se solicitan las pruebas genéticas por baja sospecha del médico tratante.

## CONCLUSIONES

Al analizar y desarrollar las bases genéticas de la patología cardiovascular, la posibilidad del diagnóstico genético mediante estu-

dios genéticos y su aplicación en la práctica clínica, considero que la Cardiología Genética se ha convertido en una herramienta para estudiar y entender la etiología, la patogenia y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

El rol actual en la práctica clínica es generar diagnósticos de certeza y como herramienta fundamental en el tamizaje familiar de casos índices para el inicio precoz de tratamiento y prevención en el núcleo familiar.

Teniendo en cuenta que actualmente se presentan resultados que no son determinantes diagnósticos, considero que el desafío que se plantea es ahondar los esfuerzos para la adecuada interpretación del cuadro clínico global y no solo de los resultados obtenidos.

A medida que continúe el progreso de esta disciplina y aumente el conocimiento en los determinantes genéticos de la patogenia de las diferentes afecciones cardiovasculares, será más tangible el abordaje personalizado del paciente cardiovascular no solo en la esfera diagnóstica, sino también en la terapéutica.

Resolver estos interrogantes generará un cambio de paradigma en la aproximación diagnóstica y terapéutica en medicina, cambiando la práctica generalizada para lograr confeccionar un traje a medida para nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lara-Pezzi E, Dopazo A, Manzanares M. Understanding Cardiovascular Disease: a journey through the genome (and what we found there). *Disease Models and Mechanisms*. 2012;5(4):434-43.
- Charron P. Clinical genetics in cardiology. *Heart* 2006;92(8):1172-6.
- 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.
- Gayon J. From Mendel to epigenetics: History of genetics. *C R Biologies* 2016;339(2016):225-30.
- Panorama general del Proyecto Genoma Humano. National Human Genome Research Institute. 2016. Disponible en <https://www.genome.gov/breve-historia-del-proyecto-del-genoma-humano>.
- Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular imaging* 2019;20(10):1075-93.
- Trujillo-Quintero JP, Palomino-Doza J, Cárdenas-Reyes I, Ochoa JP, Monserrat L. Abordaje de las cardiopatías familiares desde la Medicina Genómica. *Rev Colomb Cardiol* 2018;25(4):264-76.
- Rojas Martínez A, Ortiz López R, Delgado Enciso I. Genética y medicina molecular en Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(1):91-108.
- Ackerman MJ, Marcou CA, Tester DJ. Personalized medicine: genetic diagnosis for inherited cardiomyopathies/channelopathies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(4):298-307.
- Navarro-López F. Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(Supl 1):22-32.
- Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9(Suppl 2):S388-S415.
- Acunzo R, Alday L, Antoni D, Avegliano G, Baratta S, Casabé JH, et al. Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrófica. *Rev Arg Cardiol* 2016;85(2):9-57.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(1):63.e1-e52.
- Musunuru K, Kathiresan Sekar. Principios de genética cardiovascular En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Tratado de Cardiología*. 10ma edición. Toledo; Editorial: Elsevier, 2015. (64-74).
- Lakdawala NK, Funke BH, Baxter S, Cirino AL, Roberts AE, Judge DP, et al. Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice. *J Card Fail* 2012;18(4):296-303.
- Weintraub RG, Semarsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2017;390(10092):400-14.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(23):e579-e646.
- Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, Palomo J, Marzooa-Rivas R, Perez-Villa F, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy is a primarily disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(25):3021-3.
- Gopal DM, Ruberg FL, Siddiqi O. Impact of genetic testing in transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16(5):180-8.
- Thomas VE, Smith J, Benson MD, Dasgupta NR. Amyloidosis: diagnosis and new therapies for a misunderstood and misdiagnosed disease. *Neurodegener Dis Manag* 2019;9(6):289-99.
- García-Pavía P, Avellana P, Bornstein B, Heine-Suñer D, Cobo-Marcos M, Gómez-Buena M, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardíaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(6):523-6.
- Hagège A, Réant P, Habiou G, Dammy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: literature review and expert point of view. 2019. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112(4):278-87.
- Ortiz A, Sánchez-Niño MD. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Med Clin (Barc)* 2017;148(3):132-8.
- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376(1):61-72.
- Gallié N, Humbert M, Vachieri JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(2):177.e1-e62.
- Giudicessi JR, Wilde AAM, Ackerman MJ. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2018;28(7):453-64.
- Kline J, Costantini O. Inherited cardiac Arrhythmias and channelopathies. *Med Clin North Am* 2019 Sep;103(5):809-20.
- Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Recent advances in short QT syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:149.
- Moteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(3):278-86.
- Cardentey MC. Síndrome de QT corto. *Rev Cubana Invest Biomed* 2012;31:2.

31. Perez Riera AR, Schapachnik E, Ferreira C. Brugada disease: chronology of discovery and paternity. Preliminary observations and historical aspects. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003;3(4):253-60.
32. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berhet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2010;7(1):33-46.
33. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martínez H, Delpon E, Hu D, Mayurika D, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2010;7(12):1872-82.
34. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present status of Brugada syndrome. *J Am Cardiol* 2018;72(9):1046-59.
35. Miura D, Nakamura K, Ohe T. Update on genetic analysis in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008;5(10):1495-6.
36. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D, et al. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar. *Revista Argentina de Cardiología* 2001;69(1).
37. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Konstantinos C, Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
38. Matías-Pérez D, Pérez-Campos E, García-Montalvo IA. Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar. *Nutr Hosp* 2015;32(6):2421-6.
39. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimon L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Semergen* 2015;41(1):24-33.
40. Merchán A, Ruiz AJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Rev Colomb Cardiol* 2016;23(s4):4-26.
41. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al: Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352(6333):337-339.
42. Bitterman AD, Sponseller PD. Marfan Syndrome: A Clinical Update. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25(9):603-9.
43. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerreiro, Guerreiro AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014;16(8):576-87.
44. Takeda N, Komuro I. Genetic basis of hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Cardiol* 2019;74(2):136-43.
45. Luo M, Yang H, Yin K, Chen Q, Zhang J, Fan Y, et al. Genetic testing of 10 patients with features of Loeys-Dietz syndrome. *Clin Chim Acta* 2016;456:144-8.
46. Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child* 2014;100(1):57-61.
47. Manchola-Linero A, Gran Ipiña F, López Grondona F, Rosés Noguier F, Sabaté-Rotés A. Síndrome de Marfan y de Loeys-Dietz en la edad pediátrica: experiencia de un equipo multidisciplinar. *Rev Esp Cardiol* 2018;71(7):580-94.
48. Girolami F, Friso G, Benelli M, Crotti L, Iascone M, Mango R, et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: Tools, ethical issues, and clinical applications. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018;19(1):1-11.