



## Preguntas y respuestas

# Papel actual del estudio genético en la consulta de cardiopatías familiares

## Actual role of genetic testing in inherited cardiac diseases

María Luisa Peña-Peña\*, José Eduardo López-Haldón y Antonio Ortiz-Carrellán

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2016

Aceptado el 28 de diciembre de 2016

On-line el 19 de enero de 2017

### ¿Qué entendemos por cardiopatías familiares?

Las cardiopatías familiares son un grupo heterogéneo de enfermedades que agrupan miocardiopatías, canalopatías y enfermedades aórticas, principalmente. Tienen una serie de características comunes<sup>1</sup>:

- Tienen una base genética y una presentación familiar, es decir, si un individuo está afectado es necesario evaluar a los demás miembros de la familia porque pueden haber heredado la enfermedad.
- Su presentación clínica puede ser muy variada y la evolución difícil de predecir. En ocasiones el diagnóstico es evidente, pero otras veces hay presentaciones limítrofes o incluso los estudios pueden ser normales (como ocurre con los portadores asintomáticos del síndrome de QT largo).
- Pueden relacionarse con la muerte súbita especialmente en individuos jóvenes, por lo que es fundamental identificar a

los individuos en riesgo de sufrir un evento y tomar medidas para prevenirlo.

### ¿A qué pacientes de la consulta de cardiopatías familiares se les debe solicitar un estudio genético?

El estudio genético se ha incluido en las guías de práctica clínica para estas enfermedades con un alto nivel de recomendación (en la mayoría de los casos con indicación clase I o IIa). Para algunas patologías, como la miocardiopatía arritmogénica, el síndrome de QT largo o el síndrome de Marfan, el estudio genético forma parte de los criterios diagnósticos.

La identificación de una mutación causal de enfermedad permitirá confirmar el diagnóstico y realizar el screening en cascada a los familiares para decidir su seguimiento. En algunos casos, tiene además implicaciones en el tratamiento y pronóstico de los portadores.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marialuisacardio@gmail.com](mailto:marialuisacardio@gmail.com) (M.L. Peña-Peña).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2016.12.003>

1889-898X/© 2016 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

---

## ¿Cuál es el patrón de herencia de estas enfermedades?

Las cardiopatías familiares son enfermedades monogénicas con un patrón de herencia en la mayoría de los casos autosómico dominante, es decir, la probabilidad de transmitir el defecto genético es del 50% independientemente del sexo. Es menos habitual el patrón de herencia autosómico recesivo, en el que cada descendiente tiene un 25% de probabilidad de heredar los dos alelos mutados. Una transmisión de mujer sana a varón enfermo nos debe hacer sospechar una herencia ligada al cromosoma X. En algunos casos, la alteración se encuentra en el ADN mitocondrial y la herencia será matrilineal. Por último, la mutación puede aparecer *de novo* en el caso índice.

Es frecuente la existencia de heterogeneidad genética (la misma enfermedad puede ser causada por mutaciones en distintos genes) o de solapamiento fenotípico (una misma mutación puede dar lugar a enfermedades distintas). Otras características son la penetrancia incompleta (no todos los portadores desarrollan la enfermedad y ello depende de la edad) y la expresividad variable (puede haber diferentes grados en la severidad de las manifestaciones).

---

## ¿Cuáles son los métodos de estudio que se utilizan habitualmente?

Hasta hace unos años, el estudio se limitaba a unos pocos genes con un coste muy elevado (tecnología Sanger). Actualmente, con el desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva (tecnología NGS) es posible estudiar distintas regiones del ADN de un individuo a un menor coste y rápidamente.

Lo que se utiliza habitualmente en cardiopatías familiares son paneles de genes, que incluyen una serie de genes principales (considerados causales) y otros candidatos (que se han asociado a la enfermedad pero con escaso nivel de evidencia). Limitar el estudio a un número limitado de genes permite garantizar una adecuada cobertura y minimizar los falsos negativos. Los estudios de exoma (que incluyen las regiones codificantes del ADN) o incluso de todo el genoma pueden ser útiles en familias amplias con varios miembros afectados cuando el estudio por paneles es negativo y se buscan nuevos genes asociados con la enfermedad.

---

## ¿Cuál es la rentabilidad del estudio genético?

La rentabilidad del estudio genético varía según la enfermedad, en un rango que oscila entre el 20 y el 90%<sup>2-4</sup>. El porcentaje de mutaciones causales identificadas se ha incrementado en los últimos años con los avances en las técnicas de secuenciación masiva y supera el 50% para la mayoría de estas patologías.

Hay que destacar que un resultado negativo no excluye la causa genética de la enfermedad. En la mayoría de los casos, se debe a las limitaciones de las técnicas actuales y a que no conocemos la totalidad de los genes implicados. Por tanto, será necesario continuar con el seguimiento del caso índice

y de los familiares en riesgo si se considera una cardiopatía familiar.

---

## ¿A qué edad se debe realizar el estudio genético?

Si bien parece claro que los familiares de los pacientes diagnosticados de una cardiopatía familiar deben revisarse clínicamente independientemente de la edad, el momento en el que se debe realizar el estudio genético es un aspecto más controvertido. Para las enfermedades estructurales (miocardiopatías y enfermedades aórticas) se recomienda esperar hasta los 10 años de edad, ya que habitualmente la actitud terapéutica no va a variar si no hay expresión fenotípica. Para las canalopatías, es de mayor utilidad el diagnóstico temprano ya que los resultados pueden condicionar cambios en los hábitos de vida destinados a evitar eventos arrítmicos. Por otro lado, la presencia de un pronóstico adverso en la familia (muertes súbitas o enfermedad severa a edades tempranas) o la práctica del deporte competitivo pueden justificar realizar un estudio genético más precoz.

---

## ¿Cómo se interpretan las variantes que aparecen en el estudio genético?

El proceso de interpretación incluye varios aspectos. El primer paso es comprobar si la variante ha sido identificada previamente (asociada a patología o bien en las bases de datos de población general que se usan como controles). A continuación, se analiza si existe información clínica de la misma o de otras variantes que se encuentren en la misma región del gen y que puedan tener un comportamiento similar. Además, se realiza habitualmente un análisis bioinformático, que intenta predecir el impacto del cambio introducido por la mutación en la estructura y función proteica. Esta estimación se hace en base al tipo de mutación (nonsense, missense, splicing, etc.), al nivel de conservación del residuo afectado y a predictores *in silico*. Por último, es necesario evaluar si la variante cosegrega con la enfermedad familiar, lo que es un argumento fundamental para apoyar su patogenicidad. Esto significa que los individuos afectados deben ser portadores de la mutación causal.

---

## ¿Qué son las variantes de significado incierto?

El uso de la tecnología NGS plantea el problema de la interpretación del gran volumen de datos que genera. Las variantes de significado incierto son cambios en la secuencia de nucleótidos de los que en la actualidad no se conoce si producen enfermedad o no. No se pueden utilizar para confirmar la enfermedad en el caso índice ni tampoco en el estudio familiar. En el caso de que se identifiquen en familias amplias con varios miembros afectados, se puede evaluar su cosegregación con la enfermedad para intentar definir su patogenicidad en el contexto de investigación.

## ¿Para qué nos sirven los resultados del estudio genético?

Un resultado positivo nos permite confirmar el diagnóstico y realizar el screening en cascada al resto de los familiares, dando de alta a los no portadores y planificando el seguimiento de los portadores. Si el resultado es negativo, no se puede descartar que haya una causa genética de la enfermedad y se debe continuar con el seguimiento clínico de los familiares. Por último, si el resultado es no concluyente (es decir, se identifica una variante de significado incierto) el estudio genético familiar nos puede servir para evaluar su cosegregación.

En algunas ocasiones el estudio genético tiene implicaciones terapéuticas, como es el caso de la enfermedad de Fabry o Pompe para las que existen tratamientos específicos. En otras patologías, puede servir para definir mejor el riesgo de muerte súbita de los portadores con expresión fenotípica leve, como ocurre en las laminopatías.

## ¿Qué es el consejo genético?

El consejo genético consiste en informar a los pacientes y sus familiares sobre los aspectos genéticos de la cardiopatía familiar (diagnóstico, pronóstico y tratamiento), identificar a los familiares en riesgo y organizar su estudio y seguimiento, así como evaluar el riesgo de transmisión a la descendencia<sup>5</sup>. A la hora de indicar el estudio genético, se debe informar a la familia que la rentabilidad diagnóstica no es del 100%. También es importante discutir las implicaciones que tiene el hallazgo de variantes con significado patogénico incierto.

Uno de los aspectos fundamentales del consejo genético es el asesoramiento reproductivo. El paciente debe conocer las opciones que tiene para garantizar una descendencia no portadora de la mutación familiar:

- El diagnóstico prenatal permite analizar si el feto es portador del defecto genético. Está justificado en caso de que la mutación sea claramente patogénica, se esperen manifestaciones severas de la enfermedad y no exista un tratamiento eficaz.
- El diagnóstico preimplantacional permite estudiar si los embriones fecundados in vitro son portadores de la mutación, con el objetivo de implantar los que no la tengan. Esta técnica está aceptada para enfermedades hereditarias graves que no tengan un tratamiento curativo, aunque no se especifica cuáles son las enfermedades que podrían beneficiarse de este procedimiento.
- El empleo de ovocitos o espermatozoides de donante así como la adopción pueden ser otras alternativas para estos pacientes.

## ¿Qué aporta la genética en el estudio de la muerte súbita?

La muerte súbita, especialmente en individuos jóvenes, puede deberse a una cardiopatía familiar. En los documentos de expertos y en las guías se recomienda el desarrollo de consultas específicas para el estudio de las causas de muerte súbita.

El estudio cardiológico de los familiares de primer grado está indicado en los casos donde se haya descartado una cardiopatía no hereditaria.

El estudio genético puede facilitar el diagnóstico de la enfermedad hasta en el 35% de las muertes con autopsia negativa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que su utilidad puede ser limitada si no hay un fenotipo clínico identificado en los familiares, debido a la alta probabilidad de identificar variantes de significado incierto que dificultan su manejo clínico.

## Conclusiones

El estudio genético tiene un papel fundamental en la consulta de cardiopatías familiares. Tiene utilidad en cuanto a la confirmación del diagnóstico pero sobre todo en el estudio familiar, permitiendo detectar a los portadores que requieren seguimiento y evitar pruebas innecesarias en los no portadores. En algunas patologías puede ser útil en cuanto a decidir el tratamiento y a evaluar el pronóstico de los pacientes. Las técnicas de secuenciación masiva han revolucionado el abordaje de estas patologías, aunque plantean el problema de la interpretación del gran volumen de datos que generan.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:300-9.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-6.
3. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society

- (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077-109.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85.
  5. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715-26.