

Genética de las cardiopatías congénitas

M. Moreno García, M.J. Gómez Rodríguez y E. Barreiro Miranda

Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 30-39)

Las cardiopatías son las malformaciones congénitas más frecuentes, afectan al 0,5-1% de los recién nacidos vivos. Una parte son de origen genético. Se han visto patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, herencia ligada al cromosoma X y herencia mitocondrial. Pueden ser también causadas por anomalías cromosómicas. Se han identificado varios genes responsables de cardiopatías congénitas. En este artículo revisamos el estado actual de conocimiento de las cardiopatías congénitas de origen genético.

Palabras clave:

Cardiopatías congénitas. Genética. Etiología.

CONGENITAL HEART MALFORMATIONS

Congenital heart malformations are the most common of all birth defects, affecting 0.5-1% of all live births. Some of these malformations are due to genetic anomalies. Patterns of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked inheritance have been described. Mitochondrial inheritance and chromosomal anomalies can also be responsible for congenital heart malformations. Several genes for congenital heart defects have been identified. We review current knowledge on the genetic etiology of congenital heart disease.

Key words:

Congenital heart malformations. Genetics. Etiology.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías son las malformaciones congénitas más frecuentes, ocurren en el 0,5-1% de los recién nacidos vivos^{1,2} y la incidencia es aproximadamente 10 veces mayor en recién nacidos muertos³. Se producen como resultado de alteraciones en el desarrollo embrionario del corazón. En torno al 25-30% de los niños con cardiopatías congénitas (CC) tienen manifestaciones ex-

tracardiacas, debido a la actuación del agente causal, no sólo en el corazón, sino también en diversos puntos del organismo².

La etiología de las CC es frecuentemente desconocida, en menos de una cuarta parte de los pacientes se llega a saber la causa⁴. Una parte tiene origen genético (tabla 1), la existencia de riesgos de recurrencia mucho menores que los de la herencia mendeliana hizo que tradicionalmente se creyese que el 90% de las CC eran debidas a herencia poligénica o multifactorial¹. Sin embargo, los estudios más recientes, salvo para algunas formas como la persistencia del *ductus* arterioso, no están de acuerdo con este modelo de herencia y cada día se van encontrando más mutaciones en un solo gen responsables de CC. Otras veces las CC son causadas por anomalías cromosómicas, bien por alteraciones visibles con las técnicas citogenéticas convencionales o bien por síndromes de microdelección. La existencia de riesgos de recurrencia próximos a los de la herencia poligénica y multifactorial quizá sea debida a la mezcla de casos de origen genético con otros secundarios a factores ambientales⁵.

Un solo defecto genético puede causar formas diferentes de cardiopatía y, al contrario, una misma malformación cardíaca puede ser debida a mutaciones en dos genes diferentes⁶.

HERENCIA MONOGÉNICA MENDELIANA

Las enfermedades monogénicas pueden seguir patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X dominante o recesivo.

Estenosis aórtica supravalvular

Es una entidad autosómica dominante debida a mutaciones en el gen de la elastina (ELN) situado en la región q11.23 del cromosoma 7⁷. Las microdelecciones en esta región cromosómica conducen a la aparición del síndrome de Williams que, junto con otras manifestacio-

Correspondencia: Dra. M. Moreno García. Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Edificio Materno-Infantil 2.^a planta B. Carretera de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. Correo electrónico: mmoreno@tdi.es
Recibido en marzo de 2000.
Aceptado para su publicación en mayo de 2000.

nes clínicas, frecuentemente cursa con estenosis aórtica supra-avalvular⁸⁻¹⁰.

Las mutaciones o deleciones en el gen ELN hacen que esté en hemizigosis y, por tanto, la producción de elastina sea la mitad de la habitual. La reducción de elastina en la pared de la aorta se cree que determina la aparición de la estenosis aórtica supra-avalvular.

Cardiomiopatía hipertrófica

Es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por una hipertrofia del miocardio principalmente del *septum* interventricular, aunque puede ocurrir en cualquier localización del miocardio. Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde individuos asintomáticos a pacientes cuyo primer síntoma es la muerte súbita. Es una entidad genéticamente heterogénea, se han descrito mutaciones en 8 genes diferentes causantes de cardiomiopatía hipertrófica, todos ellos codifican polipéptidos del sarcómero. A pesar del conocimiento de la existencia de 8 genes implicados, en un número importante de familias no es posible detectar el defecto molecular causante de la enfermedad¹¹.

Cardiomiopatía dilatada

Es la forma más común de trastorno primario del miocardio. Se caracteriza por cardiomegalia con dilatación del ventrículo izquierdo, afectación variable del ventrículo derecho y disminución de la contracción sistólica. Es una entidad heterogénea que puede ser debida también a causas no genéticas. La forma familiar abarca un 6-9% de todos los casos de cardiomiopatía dilatada. Se han descrito patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y herencia mitocondrial. De la forma ligada al X se han mapeado 5 *loci* y se han identificado dos genes responsables. De la forma autosómica dominante se han mapeado 5 *loci*, pero no se ha identificado ningún gen^{12,13}.

Trastornos de la lateralidad

Se sabe que tienen una base genética debido a que existe un riesgo de recurrencia en torno al 10%; se han descrito patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X¹.

No se conocen los mecanismos genéticos que regulan la asimetría humana durante la embriogénesis, pero en animales se han identificado algunos genes implicados¹⁴. En seres humanos se han encontrado mutaciones en el gen *ZIC3*, localizado en Xq26, en pacientes con *situs* ambiguo tanto familiar como esporádico^{15,16}.

Trastornos del ritmo cardíaco

Síndromes de QT largo

Se caracterizan por un alargamiento del segmento QT en el ECG y anomalías en la morfología de la onda T;

TABLA 1. Alteraciones genéticas causantes de cardiopatía congénita

Herencia monogénica
Cardiopatías aisladas
Estenosis aórtica supra-avalvular
Cardiomiopatía hipertrófica
Cardiomiopatía dilatada
Trastornos de la lateralidad
Síndromes de QT largo
Síndromes polimalformativos
Holt-Oram
Síndrome de Alagille
Síndrome de Noonan
Síndrome de Marfan
Síndrome de Ellis van Creveld
Anomalías cromosómicas
Visibles con técnicas convencionales
Síndrome de Down
Síndrome de Turner, trisomía 18, trisomía 13, etc.
Síndrome de microdelección
CATCH 22
Síndrome de Williams
Síndrome de Rubinstein-Taybi
Herencia mitocondrial
Cardiomiopatía mitocondrial

clínicamente se manifiestan por mareos, síncope y muerte súbita.

Pueden ser de origen genético o ser debidos a causas no genéticas. Existen dos formas familiares, una con herencia autosómica dominante (forma de Romano-Ward) y otra autosómica recesiva (forma de Jerwell y síndrome de Lange-Nielsen; este último se asocia a sordera neurosensorial). La mayoría de los casos son de herencia autosómica dominante con una penetrancia en torno al 90%; sin embargo, algunas familias presentan penetrancias muy bajas. Los portadores heterocigotos de la forma autosómica recesiva pueden presentar una afectación cardíaca muy leve¹⁷.

Se han identificado mutaciones en 4 genes que codifican canales de iones, un gen de canal de sodio y en 3 genes de canales de potasio^{18,19}. La forma autosómica dominante es heterogénea, se ha dividido en 5 grupos: LQTS 1, LQTS 2, LQTS 3, LQTS 4 y LQTS 5. Los *loci* de cuatro de ellos han sido identificados en 11p15.5 (LQTS 1), 7q35 (LQTS 2), 3p21 (LQTS 3) y 4q25-27 (LQTS 4)²⁰. Una mutación homocigota en el mismo gen que la forma LQTS1 da lugar a la forma autosómica recesiva²¹.

Otros

Mutaciones en otros genes se han encontrado asociadas a alteraciones del ritmo cardíaco. Así, se ha visto que mutaciones en *NKX2-5* causan malformaciones en el corazón junto con anomalías en la conducción aurículo-ventricular con herencia autosómica dominante²². Existe una forma familiar de síndrome de Wolff-Parkinson-White asociada a cardiomiopatía hipertrófica y anomalías de la conducción intraventricular que se hereda de forma

autosómica dominante con penetrancia alta y expresividad variable y que ha sido localizada por ligamiento en 7q3²³.

Síndromes polimalformativos asociados a cardiopatía

Con frecuencia las alteraciones cardíacas están presentes en los síndromes polimalformativos, entre ellos destacamos los siguientes:

Holt-Oram

Se caracteriza por anomalías en los miembros y cardiopatía. Los defectos más frecuentes son comunicación interauricular e interventricular, pero puede asociarse también a otras anomalías como hipoplasia de corazón izquierdo, prolapso de la válvula mitral, tetralogía de Fallot y estenosis aórtica²⁴. Sigue una herencia autosómica dominante con alta penetrancia y expresividad variable²⁵. Es causado por mutación en el gen *TBX5* situado en el brazo largo del cromosoma 12²⁶. Pero es una entidad genéticamente heterogénea, ya que en algunos casos no existe mutación en *TBX5* siendo debidos a mutaciones en otros genes aún no identificados²⁷.

Síndrome de Alagille

Es un trastorno autosómico dominante caracterizado por alteraciones hepáticas con ictericia neonatal, anomalías cardíacas, óseas y oculares. La cardiopatía está presente en más del 95% de los casos, afectando fundamentalmente al corazón derecho, las alteraciones pueden ir desde estenosis leves de la arteria pulmonar hasta tetralogía de Fallot. Es debido a mutaciones en el gen *Jagged 1 (JAG1)* que está situado en 20p12^{28,29}. También se han visto mutaciones en este gen en pacientes con cardiopatía aislada sin el resto de las manifestaciones clínicas del síndrome de Alagille³⁰.

Síndrome de Noonan

Lo padecen individuos con fenotipo similar al síndrome de Turner y cariotipo normal. La cardiopatía más frecuentemente asociada a este síndrome es la estenosis aórtica valvular. Sigue un patrón de herencia autosómica dominante. Se ha mapeado un gen del síndrome de Noonan en 12q22, pero existe heterogeneidad genética³¹ y algunos casos se han visto asociados a microdeleciones en 22q11.2.

Síndrome de Marfan

Es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por anomalías esqueléticas, oculares y cardiovasculares (prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica y aneurisma aórtico son las manifestaciones más características). Se produce por mutaciones en el gen que codifica la fibrilina (*FBNI*) situado en 15q21.1, mutaciones en este gen también son responsables del aneu-

risma de aorta ascendente familiar³². Por análisis de ligamiento se ha identificado un segundo *locus* para el síndrome de Marfan en 3p24.2-p25³³.

Síndrome de Ellis van Creveld

Se caracteriza por defectos septales auriculares, poli-dactilia y anomalías dentales. Se hereda de forma autosómica recesiva; el gen ha sido localizado por ligamiento en 4p16.1³⁴.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

En torno al 10% de las CC son debidas a anomalías cromosómicas, entre ellas la más frecuente es el síndrome de Down, que es responsable del 5-7% de las CC, y le siguen en frecuencia las microdeleciones en 22q11.2 (presentes en aproximadamente el 3% de los pacientes con CC)³⁵.

Goodship et al³⁵ realizaron un estudio con 69.129 nacimientos encontrando 478 (0,69%) niños con cardiopatía, en 207 casos se realizó cariotipo y 170 de ellos FISH (*fluorescence in situ hybridization*) para descartar microdeleciones. Se encontraron anomalías cromosómicas visibles por técnicas citogenéticas convencionales en el 10% de los pacientes, de ellas la más frecuente fue el síndrome de Down que se diagnosticó en 15 casos (7,2%), seguida del síndrome de Turner (2 casos). La microdelección en 22q11 se encontró en 5 de entre 170 pacientes con cardiopatías (casi el 3%) y microdelección en 7q11.23 (síndrome de Williams) en 2 casos. Gembruch et al³⁶, en 35 fetos a los que se les había diagnosticado intraútero una cardiopatía, hallaron 17 casos con anomalías cromosómicas (48,6%): 5 con síndrome de Turner, 7 con trisomías 18, 4 con trisomía 21 y un caso de triploidía.

Cromosopatías visibles con técnicas convencionales

Las alteraciones cromosómicas diagnosticables con las técnicas citogenéticas convencionales son responsables del 5-8% de las CC³.

El síndrome de Down es la principal causa cromosómica de CC, se asocia con malformaciones cardíacas en el 40% de los casos³⁷. Las anomalías más frecuentes en estos pacientes son los defectos septales auriculo-ventriculares, siendo el síndrome de Down el responsable del 60% de los defectos septales auriculoventriculares³⁸. La región cromosómica a la que se ha asignado este tipo de cardiopatía en el síndrome de Down es 21q22.1-qter³⁹.

El síndrome de Turner es otra causa importante de CC, existe afección cardíaca aproximadamente en el 25% de las pacientes, siendo las alteraciones más frecuentes las anomalías en la válvula aórtica y, en segundo lugar, la coartación de aorta^{40,41}. Se ha comprobado que la mayoría de las cardiopatías ocurren en pacientes que retienen el cromosoma X materno⁴².

El síndrome de Alagille en la mayoría de las veces es un trastorno monogénico autosómico dominante, pero en un 3-4% de los casos se produce por anomalías cromosómicas estructurales que involucran a la región 20p12⁴³⁻⁴⁶.

Otras anomalías cromosómicas que pueden cursar con cardiopatía son la trisomía 18, la trisomía 13, el síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p-)⁴⁷, el síndrome "del grito de gato" (5p-), la tetrasomía 22q (síndrome del ojo de gato), la isodisomía para el cromosoma 16⁴⁸, el síndrome de Jacobsen por deleciones en 11q23⁴⁹ y otras muchas alteraciones tanto numéricas como estructurales.

Las anomalías cromosómicas balanceadas con puntos de rotura en determinadas regiones y las deleciones pequeñas pueden ser responsables de CC que habitualmente tienen patrones de herencia monogénica. Por ejemplo, se han publicado varios casos de pacientes con estenosis aórtica supra valvular portadores de translocaciones cromosómicas en las que uno de los puntos de rotura estaba en 7q11 afectando al gen *ELN*^{50,51}. Los reordenamientos cromosómicos estructurales balanceados y las deleciones pequeñas han permitido la localización de algunos genes implicados en la CC. Así, se han visto diversas deleciones en el brazo corto del cromosoma 8 que incluían la región 8p23.1 en varios pacientes con cardiopatías indicando la presencia en esta región de un gen relacionado con CC⁵².

Síndromes de microdeleción

CATCH-22

Las microdeleciones que afectan a la región q11.2 del cromosoma 22 están implicadas en la etiología de diversas condiciones clínicas: síndrome de DiGeorge (SDG)⁵³, síndrome velocardiofacial (SVCF)⁵⁴, síndrome facial con anomalías conotruncales (SFC), asociación CHARGE y anomalías cardíacas conotruncales aisladas⁵⁵. Se ha propuesto el nombre de asociación CATCH-22 (defectos cardíacos, anomalías faciales, hipoplasia tímica, paladar hendido [*Cleft palate*], e hipocalcemia) como un término que abarca todo este grupo de alteraciones y que se utiliza para aquellos pacientes que presentan microdeleción en 22q11.

La etiología del SDG, el SVCF, el SCF y las anomalías conotruncales aisladas es variable y no siempre está en relación con 22q11. El SDG es una afección genéticamente heterogénea, se han publicado casos con herencia autosómica dominante, autosómica recesiva e incluso ligada al cromosoma X⁵⁶. Además de 22q11, otro locus ha sido implicado en la etiología, ya que se han descrito varios casos de SDG y SVCF en pacientes con deleción en el brazo corto del cromosoma 10⁵⁷⁻⁶¹. En otras ocasiones el SDG se ha descrito asociado a diversos teratógenos, como el ácido retinoico, el alcohol y la diabetes materna^{56,62}. Las anomalías conotruncales aisla-

das pueden estar en relación con microdeleciones en 22q11, pero muchas veces se presentan, aisladas o formando parte de diversos síndromes, sin alteraciones en esta región cromosómica^{63,64}.

En un pequeño porcentaje de pacientes la asociación CATCH-22, en lugar de deberse a microdeleciones de 22q11, es causada por reordenamientos estructurales no balanceados del cromosoma 22, que incluyen monosomías para la región q11.2 de este cromosoma^{58,65-73} o por translocaciones aparentemente balanceadas con un punto de rotura en esta región⁷⁴.

Las microdeleciones, u otras alteraciones cromosómicas que afectan a 22q11, dan lugar a cuadros clínicos en los que existe una amplia variabilidad fenotípica, el hecho de que la región cromosómica involucrada sea la misma hace pensar que todos estos síndromes son debidos a alteraciones en un sólo gen o en un conjunto de genes que estén estrechamente ligados⁷⁵.

Aunque se han descrito microdeleciones en 22q11.2 en prácticamente cualquier tipo de CC, generalmente están presentes en pacientes con anomalías conotruncales³⁵. Las cardiopatías más frecuentemente asociadas son la tetralogía de Fallot, la interrupción del arco aórtico, otras anomalías del arco aórtico y la ausencia de válvula pulmonar⁷⁶. Johnson et al⁷⁷ encontraron microdeleción en 22q11 en el 12% de los pacientes con tetralogía de Fallot, en el 26% de los que tenían tetralogía de Fallot/atresia pulmonar, en el 44% de los pacientes con interrupción del arco aórtico, en el 12% de los que tenían *truncus* arterioso, en el 5% de los individuos con ventrículo derecho de doble salida y en el 60% de los pacientes con ausencia de válvula pulmonar.

La detección de microdeleciones se realiza mediante FISH. Existe microdeleción en el 90% de los SD, en el 75% de los casos de SVCF^{78-82,86,109}, en el 85% de los pacientes con síndrome facial con anomalías conotruncales y en pocos casos defectos conotruncales aislados⁸³⁻⁸⁵. Con técnicas citogenéticas convencionales, utilizando bandeado de alta resolución, las microdeleciones pueden ser identificadas en el 20-25% de los síndromes de DiGeorge⁷³, y SVCF^{86,87,108}.

Síndrome de Williams

El 95% de los SW son debidos a una deleción submicroscópica en la región q11.23 del cromosoma 7 que incluye el gen de la elastina (*ELN*)⁸⁸⁻⁹⁰. Las mutaciones aisladas en el gen *ELN* producen estenosis aórtica supra valvular⁹¹, pero no el resto de las manifestaciones del SW; éstas probablemente serán causadas por la falta de otros genes, próximos al *ELN*, que estarán junto con él incluidos en la microdeleción¹⁰.

Las alteraciones cardíacas aparecen en aproximadamente un 75% de los pacientes. La más frecuente es la estenosis aórtica supra valvular que está presente en alrededor del 50% de los casos, aunque los porcentajes

varían en las distintas series publicadas. Así, mientras Kotzot et al⁹² la encuentran en sólo un tercio de pacientes, Wessel et al⁹³ lo hacen en más del 95%. Le sigue en frecuencia la estenosis pulmonar periférica que aparece aproximadamente en el 25% de los casos, aunque también varían las frecuencias publicadas por distintos autores⁹³. En otras ocasiones la estenosis afecta a otras arterias, cuando están involucradas las coronarias puede conducir a infarto de miocardio incluso en la infancia.⁹⁴ Otras alteraciones cardíacas que pueden aparecer son: hipoplasia aórtica, coartación de aorta⁹³, prolapso de la válvula mitral, válvula aórtica bicúspide, etc.⁹⁵.

Síndrome de Rubinstein-Taybi

Se caracteriza por retraso mental, estatura corta, pulgares anchos, dedos gordos de los pies anchos y frecuentemente se asocia con alteraciones cardíacas. En un 10-12% de los pacientes existen microdeleciones en 16p13.3⁹⁶, y algunos individuos afectados presentan reordenamientos cromosómicos balanceados con puntos de rotura en 16p13.3⁹⁷⁻¹⁰⁰.

HERENCIA MITOCONDRIAL

Cardiomiopatía mitocondrial

Las mutaciones en el ADN mitocondrial producen alteraciones en la fosforilización oxidativa dando lugar a diversas enfermedades, algunas de las cuales cursan con afectación cardíaca que pueden ser cardiomiopatía hipertrófica, dilatada o mixta^{1,101}. Además, se ha encontrado una mutación puntual en el ADN mitocondrial del músculo cardíaco en algunos pacientes con cardiopatía isquémica¹⁰². Las manifestaciones clínicas de la cardiomiopatía mitocondrial pueden comenzar en cualquier momento de la vida, lo más frecuente es el comienzo neonatal¹.

Las mutaciones en el ADN mitocondrial se heredan exclusivamente de la madre desde las mitocondrias del óvulo, los varones afectados no transmiten la enfermedad. El ADN mitocondrial está en un cromosoma circular del que existen varias copias en cada mitocondria y miles de copias en cada célula. En el momento de la división celular, las mitocondrias se distribuyen al azar en las dos células hijas, de modo que las proporciones de ADN mutado y ADN sin mutación son diferentes en cada una de ellas, esto hace que la expresión fenotípica varíe de unos individuos a otros en función de la cantidad de ADN mutado en cada parte del cuerpo humano. Pero la mayoría de las proteínas necesarias para la función mitocondrial son codificadas por el ADN del núcleo celular; estas mutaciones pueden ser transmitidas a la descendencia tanto por la madre como por el padre y pueden seguir diferentes patrones de herencia.

CONSEJO GENÉTICO

En los casos en los que la CC sea debida a una alteración monogénica conocida o a una anomalía cromosómica, los riesgos de recurrencia de la cardiopatía en otro familiar variarán en función del tipo de herencia o de alteración cromosómica existente. Cuando la causa de la CC no es conocida es difícil establecer el riesgo, ya que incluso un mismo tipo de CC puede tener diferentes formas de herencia³.

Cuando es conocida la causa de la cardiopatía

Riesgos de recurrencia en cardiopatías con herencia monogénica:

– Si es una herencia recesiva ligada al cromosoma X, los varones padecen la enfermedad y las mujeres son portadoras con un riesgo de un 50% de hijos varones afectados. Si la herencia es dominante pueden padecer la enfermedad tanto los varones como las mujeres con un riesgo de un 50% de hijos afectados.

– Si la herencia es autosómica recesiva la enfermedad se manifiesta sólo en individuos homocigotos, por tanto es necesario que ambos progenitores sean portadores de la enfermedad para tener hijos afectados. Cuando existe un hermano afectado, el riesgo de recurrencia en otro hermano es del 25%. Si es un progenitor el afectado, el riesgo de un hijo enfermo es mucho menor y dependerá de la frecuencia de portadores de esa enfermedad en la población general; en las familias con consanguinidad los riesgos son mayores.

– Si la enfermedad es autosómica dominante, se manifiesta en individuos heterocigotos. En los trastornos con penetrancia completa el riesgo para una persona enferma de tener hijos afectados es del 50%.

Cuando dos padres sanos tienen un hijo con una enfermedad autosómica dominante, probablemente ésta sea debida a una mutación *de novo*, siendo en estos casos el riesgo de recurrencia en un próximo hijo muy bajo, pero más elevado que el de la población general debido a que puede existir, en uno de los progenitores, un mosaicismo germinal de la mutación o incluso un mosaicismo somático. Las enfermedades autosómicas dominantes son debidas frecuentemente a mutaciones *de novo*; por ejemplo, la frecuencia de mutaciones *de novo* en el síndrome de Alagille se estima en un 15-50%⁴⁴.

Otras veces la presencia de un individuo afectado de una enfermedad autosómica dominante con progenitores sanos es debida a la existencia de trastornos con penetrancia incompleta (algunos individuos con la mutación no manifiestan la enfermedad). Por tanto, en el cálculo de los riesgos de recurrencia debe tenerse en cuenta la penetrancia y, además, en los casos en los que exista diagnóstico molecular, se debe estudiar a los familiares para detectar portadores silentes que están en riesgo de tener hijos afectados¹⁰³.

Otro problema a la hora de establecer los riesgos de recurrencia en las enfermedades autosómicas dominantes es que éstas con frecuencia presentan una expresividad variable. Un trastorno puede variar en su expresión fenotípica, incluso dentro de una misma familia; la expresividad en algunos casos puede ser tan pequeña que hace que no se diagnostique. Por tanto, es necesario estudiar a los familiares de un enfermo para detectar individuos que puedan estar levemente afectados y que por ello no hayan sido diagnosticados previamente. Un ejemplo de la expresividad altamente variable es el síndrome de Alagille: entre los hermanos y los padres del probando frecuentemente se encuentran individuos que presentan una expresión leve de la enfermedad con anomalías en sólo uno o dos sistemas⁴⁴. También en el síndrome de Marfan la expresividad de la enfermedad es muy variable; en ocasiones existe una gran afectación y el diagnóstico se realiza en los primeros meses de vida; la mayoría de estos casos graves son esporádicos debido a mutaciones *de novo*¹⁰⁴.

Mutaciones distintas en el mismo gen pueden determinar fenotipos diferentes, en estos casos el conocimiento del tipo de mutación es importante para establecer el pronóstico. Por ejemplo, en el síndrome de Holt-Oram la mutación Gly80Arg causa malformaciones cardíacas significativas, pero sólo anomalías esqueléticas mínimas, mientras que las mutaciones Arg237Gln y Arg237Trp producen anomalías extensas en miembros superiores y anomalías cardíacas menores¹⁰⁵. También en el síndrome de Marfan se ha observado que determinadas mutaciones están asociadas a un fenotipo más grave que otras¹⁰⁶.

En enfermedades heterogéneas, que pueden ser debidas a mutaciones en genes distintos, la expresión fenotípica puede variar en función de qué gen sea el que porta la mutación; por ejemplo, en la cardiomiopatía dilatada cuando el gen mutado es el localizado en 2q31 produce una cardiomiopatía dilatada de comienzo temprano¹⁰⁷.

Riesgo de recurrencia de las cromosomopatías

Los riesgos de recurrencia varían en función del tipo de anomalía cromosómica.

En las parejas que tienen un hijo con una anomalía por no disyunción, el riesgo de otro hijo afectado de anomalías por no disyunción es de 1/100.

El riesgo de recurrencia en las anomalías cromosómicas estructurales varía dependiendo del tipo de alteración, del tamaño de los segmentos cromosómicos involucrados en la cromosomopatía y del sexo del progenitor portador.

En cuanto a los síndromes de microdelección, el síndrome de Williams es habitualmente esporádico; sin embargo, en los síndromes de DiGeorge y velocardiocfacial, aunque son frecuentemente esporádicos, en un 8-10%

TABLA 2. Riesgos de recurrencia de las diferentes cardiopatías congénitas según por Hoffman³

Tipo de cardiopatía congénita	Riesgo cuando un hermano está afectado (%)	Riesgo cuando un progenitor está afectado (%)
Defectos septales ventriculares	6	4
Defecto septal atrial (<i>secundum</i>)	3	4
Defecto septal atrioventricular	2	5-10
Persistencia del <i>ductus</i> arterioso	2,5	3
Estenosis valvular aórtica	3	5-10
Estenosis valvular pulmonar	2	6
Coartación de aorta	2	3
Transposición de grandes arterias	2	5
Tetralogía de Fallot	2	4
Corazón izquierdo hipoplásico	1-2	5
Corazón derecho hipoplásico	1	5
Conexión venosa pulmonar anómala total	3	5
Ventrículo derecho de doble salida	2	4
Isomerismo atrial	5	1
Ventrículo único	3	5
Malformación de Ebstein	1	5

de los casos existe transmisión familiar, y se hereda generalmente de un progenitor que presenta un fenotipo leve. Si alguno de los padres es portador de la delección, el riesgo de recurrencia en sus hijos es del 50%; por ello, en estos casos está indicado realizar un diagnóstico prenatal. La presencia de una microdelección en 22q11 en el feto no permite predecir la gravedad del fenotipo pudiendo presentar cualquiera de las anomalías descritas asociadas a microdelecciones en esta región cromosómica. Además, cuando en un feto, sin antecedentes familiares, ecográficamente se detecte una anomalía cardíaca conotruncal debe hacerse un estudio prenatal para detectar la microdelección en 22q11¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Cuando no se conoce la causa de la cardiopatía

Se debe hacer una historia familiar que en ocasiones permite suponer el tipo de herencia de la CC. Además, los familiares del paciente deben ser examinados para descartar la presencia de cardiopatías subclínicas que nos permitan determinar el tipo de herencia de la enfermedad y establecer mejor los riesgos de recurrencia.

Cuando no se conoce el tipo de herencia, el riesgo sólo puede establecerse de una forma empírica. El riesgo de recurrencia en hermanos de individuos afectados de CC es del 2-3%^{5,112}. El riesgo de transmisión de una CC cuando un progenitor es el enfermo es mayor (2-10%)^{3,113}. Los riesgos de recurrencia varían en función del tipo de cardiopatía. Los diferentes riesgos están reflejados en la tabla 2.

Algunos autores para las cardiopatías más comunes encuentran un riesgo de transmisión mayor si la madre

es la afectada que si lo es el padre¹⁴. Burn et al⁵ estudiaron 727 individuos adultos con cardiopatías, excluyendo del estudio a pacientes en los que se sospechaba causas ambientales y a pacientes con síndrome. Observaron un riesgo de transmisión a la descendencia de las CC, en general, del 2,2% (4/183) cuando el padre era el afectado, y del 5,7% (12/210) cuando la madre era la afectada. Para la tetralogía de Fallot encontraron un riesgo de recurrencia del 1,6% (2/124) cuando el padre era el afectado y del 4,5% (6/132) cuando lo era la madre; para los defectos septales atrioventriculares el riesgo de recurrencia era del 7,7% (1/13) y del 7,9% (3/8), respectivamente.

Otros autores no encuentran diferencias significativas en función del sexo. Así, Whitemore et al¹³ hallaron un riesgo de transmisión a la descendencia de cardiopatías desde un progenitor afectado del 13,4% cuando la madre estaba afectada, y del 14,8% cuando era el padre quien lo estaba.

En un embarazo, cuando un progenitor o un hijo anterior de la pareja esté afectado de una cardiopatía que no puede diagnosticarse ni por citogenética ni por técnicas moleculares, debe realizarse un diagnóstico prenatal ecográfico para descartar malformaciones cardíacas en el feto.

BIBLIOGRAFÍA

- Feit LR. Genetics of congenital heart disease: strategies. *Adv Pediatr* 1998; 45: 267-292.
- Belmont JW. Recent progress in the molecular genetics of congenital heart defects. *Clin Genet* 1998; 54: 11-19.
- Hoffman JI. Congenital heart diseases: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 25-43.
- Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Wladimiroff JW, Hess J. Aspects of the aetiology of congenital heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 584-587.
- Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J et al. Recurrence risk in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998; 351: 311-316.
- Payne RM, Johnson MC, Grant JW, Strauss AW. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 1995; 91: 494-504.
- Olson TM, Michels VV, Urban Z, Criszar K, Christiano AM, Driscoll DJ et al. A 30 kb deletion whiting the elastin gene results in familial supra valvular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1677-1679.
- Mari A, Amati F, Mingarelli R, Giannotti A, Sebastio G, Colloidi V et al. Analysis of the elastin gene in 60 patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Hum Genet* 1995; 96: 444-448.
- Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman IJ, Zhu XL, Leonard JC et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 49-53.
- Pérez Juado LA, Peoples R, Kaplan P, Hamel BC, Francke U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 781-792.
- Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: R39-43.
- Bachinski LL, Roberts R. New theories. Causes of dilated cardiomyopathy. *Cardiol Clin* 1998; 603-610.
- Messina DN, Speer MC, Pericak-Vance MA, McNally EM. Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 909-917.
- Levin M, Mercola M. The compulsion of chirality: toward an understanding of the left-right asymmetry. *Genes Dev* 1998; 12: 763-769.
- Ferrero GB, Gebbia M, Pilia G, Witte D, Peier A, Hopkin RJ et al. A submicroscopic deletion in Xq26 associated with familial situs ambiguous. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 395-401.
- Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth A, Penman-Splitt M et al. X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3. *Nat Genet* 1997; 17: 305-308.
- Mohammad-Panah R, Demolombe S, Neyroud N, Guicheney P, Kyndt F, Van den Hoff M et al. Mutations in a dominant-negative isoform correlate with phenotype in inherited cardiac arrhythmias. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1015-1023.
- Jongbloed RJ, Wilde AA, Geelen JL, Doevendans P, Schaap C, Van Langen I et al. Novel KCNQ1 and HERG missense mutations in Dutch long-QT families. *Hum Mutat* 1999; 13: 301-310.
- Vincent GM, Timothy K, Fox J, Zhang L. The inherited long QT syndrome: from ion channel to bedside. *Cardiol Rev* 1999; 7: 44-55.
- Towbin JA, Li H, Taggart TR, Lehmann MH, Schwartz PJ, Sattler CA et al. Evidence of genetic heterogeneity in Romano-Ward long QT syndrome: analysis of 23 families. *Circulation* 1994; 90: 2635-2644.
- Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 186-189.
- Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998; 281: 108-111.
- Mehdirad AA, Fatkin D, DiMarco JP, MacRae CA, Wase A, Seidman JG et al. Electrophysiologic characteristics of accessory atrioventricular connections in an inherited form of Wolff-Parkinson-White. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 629-635.
- Newbury-Ecob RA, Leange R, Raeburn JA, Young ID. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996; 33: 300-307.
- Bruce D, Gelb MD. Molecular genetics of congenital heart disease. *Curr Op Cardiol* 1997; 12: 321-328.
- Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, Wison DI, Curtis ARJ, Yi CH et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 1997; 15: 21-29.
- Fryns JP, Bonnet D, De Smet L. Holt-Oram syndrome with associated postaxial and central polysyndactyly: further evidence for genetic heterogeneity in the Holt-Oram syndrome. *Genet Counsel* 1996; 7: 323-324.
- Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A et al. Mutations in the human Jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 235-242.
- Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, Dhorne-Pollet S, Pollet N, Bernard O et al. Mutations in JAGGED 1 gene are

- predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1999; 116: 1141-1148.
30. Krantz ID, Smith R, Colliton RP, Tinkel H, Zackai EH, Piccoli DA et al. Jagged1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Med Genet* 1999; 84: 56-60.
 31. Jamieson CR, Van der Burgt I, Brady AF, Van Reen M, Elswawi MM, Hol F et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet* 1994; 8: 357-360.
 32. Hayward C, Brock DJ. Fibrillin-1 mutations in Marfan syndrome and other type-1 fibrillinopathies. *Hum Mutat* 1997; 10: 415-423.
 33. Collod G, Badron MC, Jondeau G, Coulon M, Weissenbach J, Dubourg O et al. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. *Nat Genet* 1994; 8: 264-268.
 34. Polymeropoulos MH, Ide SE, Wright M, Goodship J, Weissenbach J, Pyeritz RE et al. The gene for Ellis-van Creveld syndrome is located on chromosome 4p16. *Genomics* 1996; 35: 1-5.
 35. Goodship J, Cross I, Ling J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 348-351.
 36. Gembruch U, Baschat AA, Knopfle G, Hansmann M. Results of chromosomal analysis in fetuses with cardiac anomalies as diagnosed by first- and early second-trimester echocardiography. *Ultrasound Obstetr Gynecol* 1997; 10: 391-396.
 37. Freeman SB, Tafl LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hasold TJ et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 213-217.
 38. Carmi R, Boughman JA, Ferencz C. Endocardial cushion defect: further studies of "isolated" versus "syndromic" occurrence. *Am J Med Genet* 1992; 43: 569-575.
 39. Korenberg JR, Bradley C, Distechi CM. Down syndrome: molecular mapping of the congenital heart disease and duodenal stenosis. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 294-302.
 40. Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 433-436.
 41. Couceiro JA, Pérez R, Fuster M, Barreiro J, Pombo M. Síndrome de Turner y malformaciones cardíacas. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 242-244.
 42. Chu CE, Donaldson MD, Kelnar CJ, Smail PJ, Greene SA, Paterson WF et al. Possible role of imprinting in the Turner phenotype. *J Med Genet* 1994; 31: 840-842.
 43. Legius E, Fryns JP, Eyskens B, Eggermont E, Desmet V, De Bethune G et al. Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia) and del(20)(p11.2). *Am J Med Genet* 1990; 35: 532-535.
 44. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 152-157.
 45. Deleuze JF, Hazan J, Dhorne S, Weissenbach J, Hadchouel M. Mapping of microsatellite markers in the Alagille region and screening of microdeletions by genotyping 23 patients. *Eur J Hum Genet* 1994; 2: 185-190.
 46. Krantz ID, Rand EB, Genin A, Hunt P, Jones M, Louis AA et al. Deletions of 20p12 in Alagille syndrome: frequency and molecular characterization. *Am J Med Genet* 1997; 70: 80-86.
 47. Thompon P. Wolf-Hirschhorn syndrome. Review of literature and three cases studies. *J Am Pediatr Assoc* 1998; 88: 192-197.
 48. Whiteford ML, Coutts J, Al-Roomi L, Mather A, Lowther G, Cooke A et al. Uniparental isodisomy for chromosome 16 in a growth-retarded infant with congenital heart disease. *Pre-nat Diagn* 1995; 15: 579-584.
 49. Penny LA, Dell'Áquila M, Jones MC, Bergoffen J, Cunniff C, Fryns JP et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 676-683.
 50. Currant ME, Atkinson DL, Ewart AK, Morris CA, Leppert MF, Keating MT. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis. *Cell* 1993; 73: 159-168.
 51. Morris CA, Loker J, Ensing G, Stock AD. Supravalvular aortic stenosis cosegregates with a familial 6;7 translocation which disrupts the elastin gene. *Am J Med Genet* 1993; 46: 737-744.
 52. Pehlivan T, Pober BR, Brueckner M, Garrett S, Slauch R, Van Rheaden R et al. GATA4 haploinsufficiency in patients with interstitial deletion of chromosome region 8p23.1 and congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1999; 83: 201-206.
 53. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 924-933.
 54. Kelly D, Goldberg R, Wilson D, Lindsay E, Carey A, Goodship J et al. Confirmation that the velo-cardio-facial syndrome is associated with haploinsufficiency of genes at chromosome 22. *Am J Med Genet* 1993; 45: 308-312.
 55. Emanuel BS, Budarf ML, Sellinger B, Goldmuntz E, Driscoll DA. Detection of microdeletions of 22q11.2 with fluorescence in situ hybridization (FISH): diagnosis of DiGeorge syndrome (DGS), velo-cardio-facial (VCF) syndrome, CHARGE association and conotruncal cardiac malformation. *Am J Hum Genet* 1992; 51: A3.
 56. Lammer EJ, Opitz JM. The DiGeorge anomaly as a developmental field defect. *Am J Med Genet* 1986; 29: 113-127.
 57. Monaco G, Pignata C, Rossi E, Macarello O, Coccozza S, Cicimarra F. DiGeorge anomaly associated with 10p deletion. *Am J Med Genet* 1991; 39: 215-216.
 58. Greeberg F, Elder FFB, Haffner P, Northrup H, Ledbetter DH. Cytogenetic findings in a prospective series of patients with DiGeorge anomaly. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 605-611.
 59. Dasouki M, Jurecic V, Phillips JA, Whitlock JA, Baldini A. DiGeorge anomaly and chromosome 10p deletions: one or two loci? *Am J Med Genet* 1997; 73: 72-75.
 60. Lipson A, Fagan K, Colley A, Colley P, Sholler G, Issacs D, Oates RK. Velo-cardio-facial and partial DiGeorge phenotype in a child with interstitial deletion at 10p13. Implication for cytogenetics and molecular biology. *Am J Med Genet* 1996; 65: 304-308.
 61. Daw SC, Taylor C, Kraman M, Call K, Mao J, Schuffenhauer S et al. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet* 1996; 13: 458-460.
 62. Wilson TA, Blethen SL, Vallone A, Alenick DS, Nolan P, Katz A et al. The DiGeorge anomaly with renal agenesis in infants of mothers with diabetes. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1078-1082.
 63. Stauss AW, Johnson MC. The genetic basis of paediatric cardiovascular disease. *Semin Perinatol* 1996; 20:5564-576.
 64. Johnson MC, Payne RM, Grant JW, Strauss AW. The genetic basis of paediatric heart disease. *Ann Med* 1995; 27: 289-300.
 65. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula O. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981; 57: 235-236.
 66. Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett H. The association of the DiGeorge anomaly with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatr* 1982; 101: 197-200.

67. Pivnick EK, Wilroy RS, Summit JB, Tucker B, Herro JG, Tharapel AT. Adjacent-2 disjunction of a maternal t(9;22) leading to duplication 9pter→q22 and deficiency of 22pter→q11.2. *Am J Med Genet* 1990; 37: 92-96.
68. Greenberg F, Crowder WE, Paschall V, Colon JC, Lubianski B, Ledbetter DH. Familial DiGeorge syndrome and associated partial monosomy of chromosome 22. *Hum Genet* 1984; 65: 317-319.
69. Augusseau S, Jouk S, Jalbert P, Prieur M. DiGeorge syndrome and 22q11 rearrangements. *Hum Genet* 1986; 74: 206.
70. Bowen P, Pabst H, Berry D, Collins R, Hoo JJ. Thymic deficiency in an infant with a chromosome t(18;22)(q12.2;p11.2). *Clin Genet* 1986; 29: 174-177.
71. El-Fouly MH, Higgins JV, Kapur S, Matisoff DN, Costa-Fox M. DiGeorge sequences in an infant with deletions of chromosome 22 and dup (9) due to adjacent type II disjunction. *Am J Med Genet* 1991; 38: 569-578.
72. Faed MJW, Robertsson J, Swanson J, Carter JI, Bose B, Madlon MM. Features of DiGeorge syndrome in a child with 45,XX,-3,-22,+der(3)(3;22)(p25;q11). *J Med Genet* 1987; 24: 255-234.
73. Wilson DI, Cross IE, Goodship JA, Brown J, Scambler PJ, Bain HH et al. A prospective cytogenetic study of 36 cases of DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 957-963.
74. Budarf ML, Collins J, Gong W, Roe B, Wang Z, Bailey LC et al. Cloning a balanced translocation associated with DiGeorge syndrome and identification of a disrupted candidate gene. *Nat Genet* 1995; 10: 269-278.
75. Leana-Cox J, Pangkanon S, Eanet KR, Curtin MS, Wulfsberg EA. Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five with a review of the literature. *Am J Med Genet* 1996; 65: 309-316.
76. Momms K, Kondo C, Matsuoka R, Takao A. Cardiac anomalies associated with a chromosome 22q11 deletion in patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Am J Cardiol* 1996; 78: 592-594.
77. Johnson MC, Hing A, Wood MK, Watson MS. Chromosome abnormalities in congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1997; 70: 292-298.
78. Desmaze C, Scambler P, Prieur M, Halford S, Sidi D, Le Deist F. Routine diagnosis of DiGeorge syndrome by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet* 1993; 90: 663-665.
79. Scire G, Dallapiccola B, Iannetti P, Bonaiuto F, Galasso C, Mingarelli R. Hypoparathyroidism as the major manifestation in two patients with 22q11 deletions. *Am J Med Genet* 1994; 52: 478-482.
80. Scambler PJ, Carey AH, Wyse RKH. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomic* 1991; 10: 201-206.
81. Carey AH, Kelly D, Halford S. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 964-970.
82. Larson RS, Butler MG. Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) in the diagnosis of DiGeorge sequence and related diseases. *Diagn Mol Pathol* 1995; 4: 274-278.
83. Goldmuntz E, Driscoll D, Budarf EH, Zackai EH, McDonald DM, Biegel JA et al. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet* 1993; 30: 807-812.
84. Goldmuntz E, Driscoll DA, Emanuel BS. Microdeletions of chromosome 22 in patients with conotruncal cardiac defects. *Am J Cardiol* 1992; 70: 557.
85. Borgmann I, Luhmer I, Arslan-Kirchner H, Kallfeltz HC, Schmidtke J. A search for chromosome 22q11.2 deletions in a series of 176 consecutively catheterized patients with congenital heart disease: no evidence for deletions in non-syndromic patients. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 958-963.
86. Crifasi PA, Michels VV, Driscoll DJ, Jalal SM, Dewald GW. ADN fluorescent probes for diagnosis of velocardiofacial and related syndromes. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1148-1153.
87. Franke UC, Scambler PJ, Loffler C, Lons P, Hanefeld F, Zoll B. Interstitial deletion of 22q11 in DiGeorge syndrome detected by high resolution and molecular analysis. *Clin Genet* 1994; 46: 187-192.
88. Mari A, Amati F, Mingarelli R, Giannotti A, Sebastio G, Colloridi V et al. Analysis of the elastin gene in 60 patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Hum Genet* 1995; 96: 444-448.
89. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman IJ, Zhu XL, Leonard JC et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 49-53.
90. Pérez Juado LA, Peoples R, Kaplan P, Hamel BC, Francke U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 781-792.
91. Olson TM, Michels VV, Urban Z, Criszar K, Christiano AM, Driscoll DJ et al. A 30 kb deletion within the elastin gene results in familial supravalvular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1677-1679.
92. Kotzot D, Bernasconi F, Brecevic L, Robinson WP, Kiss P, Kosztolanyi G et al. Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizygoty at the elastin locus. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 477-482.
93. Wessel A, Pankau R, Kececioglu D, Ruschewski W, Bursch JH. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52: 297-301.
94. Conway EE Jr, Noonan J, Marion RW, Steeg CN. Myocardial infarction leading to sudden death in the Williams syndrome: report of three cases. *Am J Med Genet* 1990; 47 (Supl): A52.
95. Hallidie-Smith KA, Karas S. Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63: 809-813.
96. Wallerstein R, Anderson CE, Hay B, Gupta P, Gibas L, Ansari K et al. Submicroscopic deletions at 16p13.3 in Rubinstein-Taybi syndrome: frequency and clinical manifestations in North American population. *J Med Genet* 1997; 34: 203-206.
97. Lacombe D, Saura R, Taine I, Battin J. Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet* 1992; 44:126-128.
98. Imaizumi K, Kuroki Y. Rubinstein Taybi syndrome with *de novo* reciprocal translocation t(2;16)(p13.3;p13.3). *Am J Med Genet* 1991; 38: 636-639.
99. Tommerup N, Van der Hagen CB, Heiberg A. Tentative assignment of a locus for Rubinstein Taybi syndrome to 16p13.3 a *de novo* reciprocal translocation, t(7;17)(q34;p13.3). *Am J Med Genet* 1992; 44: 237-241.
100. Lacombe D, Saura R, Taine L, Battin J. Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet* 1992; 44:126-128.
101. Marín-García J, Goldenthal MJ, Ananthakrishnan R, Pierpont ME, Fricker FJ, Lipshultz SE et al. Specific mitochondrial ADN deletions in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 306-313.
102. Marín-García J, Hu Y, Ananthakrishnan R, Pierpont ME, Pierpont GL, Goldenthal MJ. A point mutation in the cytb gene of cardiac mtDNA associated with complex III deficiency in

- ischemic cardiomyopathy. *Biochem Mol Biol Int* 1996; 40: 487-495.
- 103.** Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-533.
- 104.** Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, Sanders SP, Bieber FR, Lin A et al. Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics* 1990; 86: 888-895.
- 105.** Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, Weremowicz S, Vaglio A et al. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1919-1924.
- 106.** Pepe G, Giusti B, Attanasio M, Comeglio P, Porciani MC, Giurani L et al. A major involvement of the cardiovascular system in patients affected by Marfan syndrome: novel mutations in fibrillin 1 gene. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 1877-1884.
- 107.** Siu BL, Niimura H, Osborne JA, Fatkin D, MacRae C, Solomon S et al. Familial dilated cardiomyopathy locus maps to chromosome 2q31. *Circulation* 1999; 99: 1022-1026.
- 108.** Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 261-268.
- 109.** Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald DM, Zackai EH et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993; 30: 813-817.
- 110.** Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. Antenatal diagnosis of DiGeorge syndrome. *Lancet* 1991; 338: 1390-1391.
- 111.** Ramos Fuentes FJ, Olivares JL, Bueno M. Síndromes de los genes contiguos. *An Esp Pediatr* 1996; 82 (Supl): 25-29.
- 112.** Hanna EJ, Nevin NC, Nelson J. Genetic study of congenital heart defects in Northern Ireland (1974-1978). *J Med genet* 1994; 31: 858-863.
- 113.** Whitemore R, Wells JA, Castellsague X. A second-generation study of 427 probands with congenital heart defect and their 837 children. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1459-1467.
- 114.** Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart diseases: new recurrence risk figures and the question of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol* 1987; 59: 459-463.