

11216
4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

ESTUDIO DE LA IMPRONTA GENOMICA EN LA CARDIOMIOPATIA DILATADA EN UNA FAMILIA MEXICANA

T E S I S QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GENETICA MEDICA

PRESENTA:

JUAN CARLOS HUICOCHEA MONTIEL

[Handwritten signature]

I. M. S. S. ...
HOSPITAL DE PEDIATRIA
Dpto. de Enseñanza

Carmen [Handwritten]

FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Servs. Escolares
JUL. 7 2009
Unidad de Servicios Escolares 2000
PFL de Posgrado



IMSS MEXICO, D. F.

281179



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ESTUDIO DE LA IMPRONTA GENÓMICA EN LA CARDIOMIOPATÍA DILATADA EN UNA FAMILIA MEXICANA.

Tesis para obtener el grado de Especialista en Genética Médica.

Tesista: Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel.
Médico Residente de Genética Médica.

Tutor: Dra. Carmen Navarrete Cadena¹.
Cotutor: Dr. Fabio Salamanca Gómez¹.
Cotutora: Dra. Elsa Silva Oropeza².

¹Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D. F.

²Servicio de Electrofisiología Cardíaca. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D. F.

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, del Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS basados en los datos proporcionados por la Dra. Elsa Silva Oropeza del servicio de Electrofisiología Cardíaca del Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS. La dirección de la tesis estuvo a cargo de la Dra. Carmen Navarrete Cadena, la Dra. Elsa Silva Oropeza y el Dr. Fabio Salamanca Gómez.

Agradezco el apoyo recibido por parte de la Dra Silva.

INDICE

	Página
RESUMEN	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN	6
OBJETIVOS	6
HIPÓTESIS	6
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA.	17
ANEXOS.	21

RESUMEN.

La cardiomiopatía dilatada (CMD) es una entidad sindrómica caracterizada por una dilatación universal de cavidades cardíacas, y función sistólica disminuida. El diagnóstico de cardiomiopatía dilatada idiopática (CMDI) se basa en dimensiones aumentadas del ventrículo izquierdo al final de la diástole combinada con función sistólica disminuida, después que otras causas de cardiomiopatía se han excluido. El criterio diagnóstico para CMD familiar (CMDF) se basa en un paciente índice con un diagnóstico formal de CMDI que tiene un familiar de primero o segundo grado que cumple con el criterio de CMDI. Se han realizado diversos estudios clínicos en familias con CMD, obteniéndose resultados similares entre sí. La variabilidad de las características clínicas y morfológicas sugieren heterogeneidad genética. La forma más frecuente de CMDF es la autosómica dominante, sin embargo, también se han comunicado familias con herencia autosómica recesiva y recesiva ligada al cromosoma X, así como mutaciones mitocondriales.

El trabajo se basó en una familia en que la cardiomiopatía dilatada tiene una expresión diferencial en uno y otro sexo; se encontraron varones con cardiomiopatía dilatada y trastornos de la conducción, varones con trastornos de la conducción, varones con cardiomiopatía dilatada, y mujeres con trastornos de la conducción, lo que sugiere que pueda tratarse de un fenómeno de impronta genómica. Los objetivos del trabajo fueron analizar las características de transmisión hereditaria y la expresión diferencial con relación al fenómeno de impronta genómica y proporcionar el asesoramiento genético a los individuos afectados tomando en consideración el seguimiento a los familiares.

La impronta genómica es una modificación epigenética. Puede producirse en un alelo o en un cromosoma, lo que conduce a la expresión diferencial en la descendencia. Esta forma de herencia difiere de las leyes mendelianas clásicas debido a que el complemento parental de los genes improntados no es equivalente en su expresión, no obstante que ambos progenitores contribuyen en igual forma para el contenido génico de la progeñe.

La familia se encuentra en estudio y control desde hace cinco años en el servicio de Electrofisiología Cardíaca del Hospital de Cardiología, lugar donde se han hecho todos los estudios clínicos; en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana se analizó el patrón hereditario en los individuos afectados; en tanto que el asesoramiento genético está en fase de realización.

Los resultados analizados indican que esta familia presenta una expresión diferencial de la cardiomiopatía dilatada con alteraciones en la conducción eléctrica cardíaca, siendo únicamente los varones quienes presentan dilatación cardíaca. Se ha reconocido un modelo de herencia autosómico dominante con la intervención de la impronta genómica para explicarse dicha expresión diferencial así como un fenómeno de anticipación. Se descartan otras posibilidades de mecanismos hereditarios y se concluye que la impronta genómica por medio del mecanismo de metilación debe actuar sobre el gen o genes involucrados para la presentación de la patología en esta familia en particular. Cabe mencionar la importancia del seguimiento en la última generación, para que mediante el empleo de técnicas moleculares, pueda establecerse con precisión el defecto básico y de tal forma poder ofrecer diagnóstico presintomático, así como prenatal y posteriormente contemplar la posibilidad de terapia génica.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La cardiomiopatía dilatada (CMD) es una entidad sindrómica caracterizada por una dilatación universal de cavidades cardíacas, y función sistólica disminuida (Richardson y cols, 1996), y es una causa mayor de insuficiencia cardíaca. A pesar de los avances en la terapia, la mortalidad debida a CMD permanece alta (Wynne y Braunwald, 1998).

La causa más común de CMD es la idiopática, en donde a pesar de desconocerse las causas que lesionan al músculo cardíaco, existen tres mecanismos básicos posibles de daño, a saber: factores genéticos y familiares; miocarditis viral y citotóxicos; y anomalías inmunológicas. El diagnóstico de Cardiomiopatía dilatada idiopática (CMDI) se basa en dimensiones aumentadas del ventrículo izquierdo al final de la diástole combinada con función sistólica disminuida, generalmente definida como una fracción de eyección de menos de 0.50, después que otras causas de cardiomiopatía se han excluido. No obstante, se reconocen un sinnúmero de enfermedades específicas del músculo cardíaco que pueden producir las manifestaciones clínicas de la CMD. Estas formas se conocen como secundarias, en donde la CMD constituye la vía final común como resultado último de daño miocárdico por una diversa variedad de mecanismos. En este rubro, en los países desarrollados la causa más común de CMD es la isquémica, secundaria a aterosclerosis coronaria que resulta en muerte del tejido o infarto del miocardio y que causa alteración en el músculo remanente. Otras formas comunes de CMD secundaria son: las relacionadas con alteraciones de las válvulas cardíacas que originan sobrecarga de volumen o de presión, como es la cardiopatía reumática; la cardiomiopatía tóxica por alcohol o antraciclinas; infecciones virales, y otras causas no comunes. La segunda causa más frecuente de CMD es la CMDI cuya etiología es desconocida (Wynne y Braunwald, 1998).

En los Estados Unidos se ha estimado una prevalencia de 36.5 por 100,000, con una incidencia anual de 8 por 100,000 (Keeling y McKenna, 1994; Mestroni y cols, 1999). Los estudios de autopsia en Suecia reportan una incidencia de 5 por 100,000 (Keeling y McKenna, 1994). Estos datos probablemente están subestimados considerando que la CMD tiene una fase preclínica amplia durante la cual el paciente está asintomático y permanece no diagnosticado, además de que existen diversas dificultades prácticas para hacer el diagnóstico (Keeling y McKenna, 1994; Olson y Keating, 1996).

La naturaleza familiar de la CMD fue descrita por primera vez por William Evans en 1947. Este reporte incluyó seis miembros de una familia con un "crecimiento cardíaco oscuro" asociado con muerte súbita prematura, fibrilación auricular e hipertrofia ventricular (Keeling, 1994). El criterio diagnóstico para CMDF es un paciente índice con un diagnóstico formal de CMDI que tiene un familiar de primero o segundo grado que cumple con el criterio de CMDI. La CMDF es una forma o variante clínica de la CMDI, y no hay hallazgos singulares o claves. El propositus generalmente se presenta con enfermedad cardíaca sintomática tal como insuficiencia cardíaca clínica, arritmia, muerte súbita o síncope. El diagnóstico de CMDF frecuentemente no se considera hasta que otro familiar cercano, en forma independiente, se diagnostica también con CMDI, lo que llama la atención del médico. En cuanto a la evolución de esta entidad, se ha considerado que tiene una progresión más rápida la variedad familiar que la esporádica, teniendo esto implicaciones para el manejo de los pacientes (Csanády y cols, 1995). Debido a que la enfermedad no es uniforme en cuanto a su presentación, se ha dificultado el reconocerla con su frecuencia real, sin embargo, es importante tenerla en cuenta ante cualquier caso de CMD (Michels y cols, 1992; Zachara y cols, 1993; Keeling y McKenna, 1994).

Estudios clínicos de CMD familiar.

Se han realizado diversos estudios clínicos en familias para evaluar sus características, entre ellos se encuentran los siguientes:

En el estudio de Michels, en 1992, 59 pacientes acordaron participar en el estudio con sus familiares. Se tamizaron prospectivamente un total de 325 familiares, siendo 130 varones y 195 mujeres distribuidos en 262 familiares de primer grado, 52 de segundo, y 11 de tercero. Se demostró que la enfermedad familiar estaba presente en 12 de estos 59 casos índice (20%), con 18 familiares afectados; de estos, sólo 6 tuvieron síntomas. Previo al estudio sólo el 5% se había sospechado que tuvieran enfermedad familiar basados únicamente en antecedentes. Los hallazgos indicaron que el crecimiento ventricular izquierdo asintomático fue el marcador más temprano de CMDF. El análisis de segregación familiar sugirió un modelo de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta (Michels y cols, 1992).

En 1988, McKenna y cols, comenzaron un estudio similar al anterior. En un reporte preliminar de 1993 se observó una prevalencia familiar de CMD de 25%, con 18% de familiares asintomáticos con dilatación ventricular. El estudio completo se publicó en 1998. Se estudiaron 110 pacientes consecutivos con CMDI documentada. Aceptaron participar 408 sujetos de 89 familias (probablemente de primer grado, aunque no se especificó el grado de parentesco). Se analizaron 225 familiares, con una edad promedio de 35 ± 15 años. En este grupo, los autores observaron que el 29% de los familiares tuvieron ecocardiogramas anormales. El hallazgo más común fue el crecimiento ventricular izquierdo (CVI), el segundo hallazgo fue acortamiento fraccional disminuido, una medida ecocardiográfica de la función sistólica. Se realizó un análisis de regresión logístico por pasos que demostró que el CVI tiene valor predictivo para la progresión del crecimiento ventricular izquierdo a CMD sintomática. Finalmente y tal vez más importante, los autores plantearon que si la dilatación ventricular izquierda en familiares se toma como evidencia temprana de la enfermedad, entonces la prevalencia de CMD familiar entre casos índice con CMDI aumenta a 48%. La mayoría de las familias mostró un modelo de herencia autosómico dominante (Kamram Baig y cols, 1998).

Grünig y cols comunicaron una investigación realizada en 481 pacientes consecutivos con CMDI. Se obtuvieron una historia familiar detallada y árboles genealógicos en 445 de los 481 sujetos (92.5%). En 156 familias se sospechó enfermedad familiar; fueron examinados 739 familiares de primero y segundo grados. Los autores identificaron CMD en 48 familias (65 sujetos), o 10.8% de las 445 familias. Los árboles genealógicos con CMDF se clasificaron en seis fenotipos como sigue: Fenotipo A (dos familias): CMD familiar ligada al X con distrofia muscular, CPK elevada, probablemente asociada con distrofina anormal; fenotipo B (cinco familias), posiblemente ligada al X con inicio en la juventud con curso rápidamente progresivo en varones, y una CPK normal; fenotipo C (cinco familias): CMD con hipocinesia segmentaria constante con función del ventrículo izquierdo regionalmente anormal, curso clínico relativamente estable y herencia autosómica dominante; fenotipo D (seis familias): CMD con enfermedad temprana del sistema de conducción, particularmente bloqueo AV y fibrilación auricular y herencia autosómica dominante; y fenotipo E (una familia): CMD con hipoacusia sensorineural y función de los ventrículos derecho e izquierdo severamente alterada, con herencia mitocondrial o autosómica dominante. Un sexto fenotipo, no clasificado (nueve familias), con herencia autosómica dominante, caracterizada como CMD con un curso clínico heterogéneo y altamente variable (Grünig y cols, 1998).

En 1999, Mestroni y cols comunicaron los resultados de 350 pacientes con CMDI entre 511 pacientes consecutivos con cardiomiopatía primaria evaluados de 1991 a 1997. Treinta y nueve de 60 familias (65%) tuvieron enfermedad familiar. Este 65% de prevalencia de

enfermedad familiar observado de las 60 familias tamizadas es mayor que el de otros reportes revisados arriba. Cuando se comparó la enfermedad familiar con la esporádica, solamente fue predictiva en la primera, una edad de inicio más joven. Se identificaron varios subtipos de CMDF: 1) CMDF como autosómica dominante (56%); 2) CMDF como autosómica recesiva (16%) con un pronóstico peor; 3) CMDF como ligada al X (10%) asociada con mutaciones en el gen de distrofina; 4) CMDF como autosómica dominante con enfermedad de músculo esquelético subclínica (7.7%); 5) CMDF con defectos en el sistema de conducción (2.6%); y 6) formas raras no clasificables (7.7%). Concluyeron que mientras la CMD familiar es frecuente, ningún signo morfológico o clínico particular puede distinguir la CMD familiar de la CMDI, y así el tamizaje familiar se requiere para detectarla (Mestroni y cols, 1999).

Las bases genéticas de la CMDI se han planteado desde las primeras comunicaciones aisladas de familias con CMDI realizadas hace tres o cuatro décadas. La variabilidad de las características clínicas y morfológicas sugieren heterogeneidad genética: esto quiere decir que mutaciones diferentes o genes diferentes pueden causar la misma enfermedad (Keeling, 1994). La forma más frecuente de CMDF es la autosómica dominante, también se han comunicado familias con herencia autosómica recesiva y recesiva ligada al cromosoma X, así como mutaciones mitocondriales (Graber y cols, 1986; Goldblatt y cols, 1987; Suomalainen y cols, 1992; Muntoni y cols, 1993; Zachara y cols, 1993; Grünig y cols, 1998; Kamram Baig y cols, 1998; Crispell y cols, 1999; Mestroni y cols, 1999). La CMD con herencia ligada al X se encontró asociada con distrofia muscular en 1987 resultando en una delección que involucra el promotor del gen de distrofina. Otros investigadores han encontrado un grado de agregación familiar que va del 2 al 50% (Keeling, 1994).

Lo que ha motivado el presente estudio es la existencia de una familia en la cual se encuentran individuos afectados en varias generaciones, que muestran un comportamiento clínico que ha hecho sospechar la participación de mecanismos no clásicos de herencia, como lo es la impronta genómica.

La impronta genómica (también conocida como impronta parental o gamética) es una modificación epigenética. En los fenómenos epigenéticos, la transmisión meiótica o mitótica de un patrón de expresión génica no se basan en una mutación del DNA (Hendrich y Willard, 1995). La impronta puede producirse en un alelo o en un cromosoma, lo que conduce a la expresión diferencial en la descendencia. Esta forma de herencia difiere de las leyes mendelianas clásicas debido a que el complemento parental de los genes improntados no es equivalente en su expresión, no obstante que ambos progenitores contribuyen en igual forma para el contenido génico de la progeñe (Falls y cols, 1999). El mecanismo es complejo y no está completamente entendido; sin embargo, los estudios sugieren que el "marcador de impronta" es una metilación de los dominios ricos en CpG que se establece durante la gametogénesis. Estas marcas distintivas en un gen deben ser borradas en la línea germinal cuando se transmiten a través del individuo del sexo opuesto, pero se mantienen durante la división celular somática (Falls y cols, 1999). Tiene un papel importante en el desarrollo, y su desregulación puede causar ciertos estados de enfermedad definidos (Lalande, 1997).

Algunos genes autosómicos y ligados al cromosoma X improntados se transmiten en forma silenciosa a partir de uno de los progenitores, y en una forma completamente activa del otro progenitor. Se dice que los padres de estos individuos imponen una marca distintiva a los genes. En general, esta copia de un gen se considera que sea la silenciosa, pero esta designación no tiene implicaciones en cuanto a los mecanismos. Esto es, en el caso más

simple la copia silenciosa del gen es una que está siendo regulada o improntada a partir de los gametos, y la copia activa es el estado default (Bartolomei y Tilghman, 1997).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En esta familia la cardiomiopatía dilatada tiene una expresión diferencial en uno y otro sexo, en la que existen varones con cardiomiopatía dilatada y trastornos de la conducción, varones con trastornos de la conducción, varones con cardiomiopatía dilatada, y mujeres con trastornos de la conducción, situaciones que dificultan el diagnóstico y a su vez, el asesoramiento genético. Por otra parte los casos familiares tienen un pronóstico peor que los casos esporádicos por lo que es importante el seguimiento para que se puedan brindar las acciones pertinentes.

JUSTIFICACIÓN.

Se trata de una familia en la cual los individuos afectados en varias generaciones, son de uno y otro sexo; presentan manifestaciones clínicas de cardiomiopatía dilatada con diferente expresión fenotípica dependiente del sexo del individuo, lo que sugiere que pueda tratarse de un fenómeno de impronta genómica. Como no se ha descrito expresión diferencial dependiente del sexo en esta patología, al hacer el estudio en esta familia se logrará contribuir al esclarecimiento de los mecanismos genéticos involucrados en la CMDF y tener una perspectiva más amplia de esta entidad que contribuya al asesoramiento genético.

OBJETIVOS.

Objetivo General.

Analizar el árbol genealógico y las características de transmisión en una familia de seis generaciones con 26 individuos afectados con una expresión diferencial entre hombres y mujeres, presentando los varones trastornos de la conducción y dilatación cardíaca, varones con dilatación cardíaca, y varones con trastornos de la conducción. Las mujeres presentan únicamente trastornos de la conducción. Esta expresión clínica diferencial no corresponde a un comportamiento mendeliano clásico. Además la forma familiar de la cardiomiopatía dilatada es rara, lo que hace de ella una familia especial.

Objetivos Específicos.

- 1.- Analizar las características de transmisión hereditaria y la expresión diferencial con relación al fenómeno de impronta genómica.
- 2.- Proporcionar el asesoramiento genético a los individuos afectados y ofrecer estudios de seguimiento a los familiares.

HIPÓTESIS.

La expresión clínica diferencial en esta familia puede explicarse por un mecanismo de impronta genómica.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.

I.-El trabajo se basó en una familia que se encuentra en estudio y control desde hace cinco años en el servicio de Electrofisiología Cardíaca del Hospital de Cardiología; el estudio se se

inició por trastornos de la conducción que han requerido de la colocación de marcapaso. Al abundar sobre los antecedentes familiares se obtuvo información que hace distintiva a esta familia. La evaluación clínica de los familiares se llevó a cabo en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional, SXXI IMSS. El estudio genético se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el Hospital de Pediatría, CMN SXXI IMSS.

II.- Diseño:

1.- Tipo de Estudio.

Observacional, transversal, descriptivo.

2.- Grupos de Estudio.

A. Características de los casos.

Se incluyeron en este estudio 69 familiares distribuidos en seis generaciones (figura 1).

B. Criterios de inclusión.

Ser miembro de la familia en estudio. Aceptar participar en el mismo mediante la firma de la carta de consentimiento informado.

C. Criterios de exclusión.

No aceptar participar en el estudio en cualquier momento del proceso.

Universo de Trabajo.

Una familia conformada por 69 sujetos (41 varones y 28 mujeres) fue motivo de estudio por el servicio de Electrofisiología Cardíaca del Hospital de Cardiología del CMN SXXI IMSS. La Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del CMN SXXI IMSS, fue consultada para esclarecer la expresión clínica diferencial de la familia estudiada, en donde una gran cantidad de individuos se encontraron afectados (14 varones y 12 mujeres), llamando la atención formas aisladas de alteraciones en el sistema eléctrico de conducción, así como la asociación de CMD en otros sujetos. La presente tesis basa su análisis y discusión desde el punto de vista genético en los resultados de los estudios que se nos han proporcionado por el servicio de Electrofisiología Cardíaca del Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS donde han sido realizados.

El estudio desde el punto de vista cardiológico fue realizado en el Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS, en donde la familia fue captada desde 1995 y continuado el estudio en forma prospectiva hasta la actualidad. El diseño de estudio al respecto es motivo de análisis por dicha especialidad. Dentro de los exámenes practicados se incluyeron además de la evaluación clínica en cada uno de ellos, radiografía de tórax, ECG de superficie, realización de prueba de Holter, prueba de esfuerzo, ecocardiografía con el empleo de Doppler color, entre otros.

Una vez captada esta familia por la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana:

1.- Se elaboró el árbol genealógico completo.

2.- Se analizaron las características de transmisión hereditaria tomando en consideración toda la información disponible.

3.- El asesoramiento genético se encuentra actualmente en proceso.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Cardiomiopatía dilatada que es una condición crónica del músculo cardíaco que se caracteriza por una contracción disminuida y dilatación universal de las cavidades cardíacas.

El diagnóstico de CMDI se basa en dimensión aumentada del ventrículo izquierdo al final de la diástole, función sistólica disminuida con fracción de eyección < 0.50 , después de excluirse otras causas de CMD.

El diagnóstico de CMDF se realiza basándose en un caso índice con diagnóstico formal de CMDI y que cuenta con un familiar de primer grado o dos de segundo grado también con el diagnóstico de CMDI.

Trastornos de la Conducción Eléctrica del Corazón.

Bloqueo aurículoventricular de primer grado. Se caracteriza por un intervalo PR [excesivamente largo]; todas las ondas P son conducidas a través del nodo aurículoventricular al ventrículo.

Bloqueo aurículoventricular de segundo grado Mobitz I. Se define como la prolongación gradual del intervalo PR con falla ocasional para conducir las ondas P a través del nodo aurículoventricular al ventrículo.

Bloqueo aurículoventricular completo. Se define como la falla para la conducción a partir de la aurícula, a través del nodo aurículoventricular al ventrículo. El ritmo auricular es independiente del ventricular a menos que esté presente una vía accesoria que conduzca en forma anterógrada.

ASPECTOS ÉTICOS.

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron informados de la finalidad del presente protocolo y mediante una carta de consentimiento informado aceptaron tener participación en el proyecto (ver anexos).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

La investigación clínica llevada a cabo en los miembros de la familia; incluyó una historia clínica; estudios radiológicos, electrocardiograma de superficie, y ecocardiograma con Doppler color. En quienes se encontraron datos anormales en los estudios previamente mencionados se llevaron a cabo pruebas de Holter y/o de esfuerzo; en pacientes seleccionados se realizó estudio electrofisiológico. Se analizó el patrón hereditario en los individuos afectados; en tanto que el asesoramiento genético está en fase de realización.

RESULTADOS.

Se trata de una familia extensa constituida por 69 individuos, siendo 28 mujeres y 41 varones; de los cuales mediante el estudio cardiológico se encontraron afectados 11 mujeres y seis varones; además por anamnesis se obtuvo información de una mujer y ocho varones afectados (Figura No 1).

Nueve de los varones estudiados han presentado síncope, su edad se encuentra en un rango de 36 a 70 años; las mujeres que han presentado síncope también son nueve, con un rango de edad de 30 a 64 años (Cuadro 1). Es mayor el número de mujeres (ocho) que han presentado bloqueo aurículoventricular de primer grado, en relación al número de varones (cuatro), únicamente; uno de ellos ha fallecido (IV.10) a los 40 años de edad (Cuadro 2). Han sido

menos los sujetos que han presentado bloqueo aurículoventricular completo, lo que se ha detectado en tres mujeres y dos varones, uno de ellos (V.8), fallecido a los 36 años (Cuadro 3). Debido a los trastornos de la conducción han sido quince los sujetos que requieren del empleo de marcapaso, en ocho varones y en siete mujeres, siendo las edad de las mujeres más uniformes en relación con los varones (Cuadro 4). Es de relevancia que han sido únicamente varones quienes han presentado dilatación cardíaca, lo que ha sucedido en seis de ellos; en el individuo V.11 presenta algunas alteraciones, sin embargo, no se puede sustentar que presente dilatación cardíaca (Cuadro 5). Se han presentado dos casos de muerte súbita, en los varones III.10 y V.14 a los 50 y 36 años respectivamente (Cuadro 6).

En los cuadros 7 y 8 se muestra un compendio de las características clínicas de los individuos que han sido estudiados. Se muestran resultados cualitativos de los estudios cardiológico realizados.

DISCUSIÓN.

La cardiomiopatía dilatada puede presentarse con arritmia, fenómenos embólicos y falla cardíaca congestiva (O'Connell y cols, 1994). Es la forma más común de alteración miocárdica, respondiendo por el 60% de todas las cardiomiopatías y es la indicación principal para trasplante cardíaco (Bachinski y Roberts, 1998). Aproximadamente el 50% de los casos de CMD son idiopáticos (Li y cols, 1999). De estos casos idiopáticos corresponden a la variedad familiar de la enfermedad de un 20 a un 48% (Michels y cols, 1992; Grünig y cols, 1998; Kamram Baig y cols, 1998; Mestroni, 1999); El diagnóstico de CMDI está basado en una dimensión aumentada del ventrículo izquierdo al final de la diástole, combinada con una función sistólica disminuída, comúnmente definida como una fracción de eyección menor de 0.50, después de que se han excluido otras causas de CMD. Para hacer el diagnóstico de la CMDF se utiliza como criterio diagnóstico el hecho de existir un caso índice con diagnóstico formal de CMDI que tiene un familiar de primer grado o dos de segundo grado que también cumplen con los criterios diagnósticos CMDI. La forma de herencia más frecuente es la autosómica dominante; dentro de este grupo, se encuentra la forma que se acompaña de trastornos de la conducción en un 2.6% de las familias (Graber y cols, 1986; Mestroni, 1999).

En esta familia es de relevancia que en todas las generaciones los varones tienen una afectación más grave que las mujeres, siendo únicamente varones los afectados en las primeras dos generaciones. No se conoce con exactitud como ha sido la historia natural del padecimientos en esta familia, pues aun cuando existen varones que presentan bloqueo aurículoventricular y algunos de ellos han presentado además dilatación ventricular, no se ha visto que esto sea un proceso secuencial con la alteración en la conducción eléctrica cardíaca como una primera etapa. Entre los varones además se ha presentado un caso de muerte súbita en la cuarta década de la vida (individuo V.14). Los varones con cardiomiopatía dilatada han sido los individuos III.10, IV.9, IV.10, V.8, V.11 y V.14.

Para explicarse el mecanismo hereditario en esta familia pueden plantearse las siguientes posibilidades:

1.- *El modelo de herencia es autosómico recesivo.* No se trata de este tipo de herencia, por que existe transmisión vertical de la enfermedad de padres a hijos. Por otra parte, no hay antecedentes, consanguinidad o endogamia en la familia.

2.- *El modelo de herencia es recesivo ligado al cromosoma X.* Se apoyaría esta forma de herencia por la existencia de la mujer IV.4, quien sirve de vínculo entre varones afectados, (IV.9, IV.10, IV.11 y V.8), estando ella libre de manifestaciones. Sin embargo, no es posible

menos los sujetos que han presentado bloqueo aurículoventricular completo, lo que se ha detectado en tres mujeres y dos varones, uno de ellos (V.8), fallecido a los 36 años (Cuadro 3). Debido a los trastornos de la conducción han sido quince los sujetos que requieren del empleo de marcapaso, en ocho varones y en siete mujeres, siendo las edad de las mujeres más uniformes en relación con los varones (Cuadro 4). Es de relevancia que han sido únicamente varones quienes han presentado dilatación cardíaca, lo que ha sucedido en seis de ellos; en el individuo V.11 presenta algunas alteraciones, sin embargo, no se puede sustentar que presente dilatación cardíaca (Cuadro 5). Se han presentado dos casos de muerte súbita, en los varones III.10 y V.14 a los 50 y 36 años respectivamente (Cuadro 6).

En los cuadros 7 y 8 se muestra un compendio de las características clínicas de los individuos que han sido estudiados. Se muestran resultados cualitativos de los estudios cardiológico realizados.

DISCUSIÓN.

La cardiomiopatía dilatada puede presentarse con arritmia, fenómenos embólicos y falla cardíaca congestiva (O'Connell y cols, 1994). Es la forma más común de alteración miocárdica, respondiendo por el 60% de todas las cardiomiopatías y es la indicación principal para trasplante cardíaco (Bachinski y Roberts, 1998). Aproximadamente el 50% de los casos de CMD son idiopáticos (Li y cols, 1999). De estos casos idiopáticos corresponden a la variedad familiar de la enfermedad de un 20 a un 48% (Michels y cols, 1992; Grünig y cols, 1998; Kamram Baig y cols, 1998; Mestroni, 1999); El diagnóstico de CMDI está basado en una dimensión aumentada del ventrículo izquierdo al final de la diástole, combinada con una función sistólica disminuída, comúnmente definida como una fracción de eyección menor de 0.50, después de que se han excluido otras causas de CMD. Para hacer el diagnóstico de la CMDF se utiliza como criterio diagnóstico el hecho de existir un caso índice con diagnóstico formal de CMDI que tiene un familiar de primer grado o dos de segundo grado que también cumplen con los criterios diagnósticos CMDI. La forma de herencia más frecuente es la autosómica dominante; dentro de este grupo, se encuentra la forma que se acompaña de trastornos de la conducción en un 2.6% de las familias (Graber y cols, 1986; Mestroni, 1999).

En esta familia es de relevancia que en todas las generaciones los varones tienen una afectación más grave que las mujeres, siendo únicamente varones los afectados en las primeras dos generaciones. No se conoce con exactitud como ha sido la historia natural del padecimientos en esta familia, pues aun cuando existen varones que presentan bloqueo aurículoventricular y algunos de ellos han presentado además dilatación ventricular, no se ha visto que esto sea un proceso secuencial con la alteración en la conducción eléctrica cardíaca como una primera etapa. Entre los varones además se ha presentado un caso de muerte súbita en la cuarta década de la vida (individuo V.14). Los varones con cardiomiopatía dilatada han sido los individuos III.10, IV.9, IV.10, V.8, V.11 y V.14.

Para explicarse el mecanismo hereditario en esta familia pueden plantearse las siguientes posibilidades:

1.- *El modelo de herencia es autosómico recesivo.* No se trata de este tipo de herencia, por que existe transmisión vertical de la enfermedad de padres a hijos. Por otra parte, no hay antecedentes, consanguinidad o endogamia en la familia.

2.- *El modelo de herencia es recesivo ligado al cromosoma X.* Se apoyaría esta forma de herencia por la existencia de la mujer IV.4, quien sirve de vínculo entre varones afectados, (IV.9, IV.10, IV.11 y V.8), estando ella libre de manifestaciones. Sin embargo, no es posible

aceptarla por el hecho de que existe la transmisión de la enfermedad de varón a varón, de II.1 a III.3, III.4, III.5 y III.6; de II.2 a III.10, y del III.10 a IV.9, IV.10 y IV.11.

3.- *El modelo de herencia es dominante ligado al cromosoma X.* Puede plantearse este tipo de herencia ya que existen varones afectados en mayor grado que las mujeres, siendo estos varones (individuo IV.9, IV.10, IV.11), sin embargo no es posible apoyar esta forma de herencia debido a que estos varones son hijos de un varón afectado.

4.- *El modelo de herencia es mitocondrial.* No se apoya este tipo de herencia por que existe la transmisión a partir de un individuo del sexo masculino (III.10) a su descendencia y las características clínicas no apoyan este tipo de herencia.

5.- *El modelo de herencia es autosómico dominante.* Es factible este tipo de herencia porque existen afectados de uno y otro sexo en diversas generaciones, además existen la transmisión de esta enfermedad de varón a varón. Como se discutirá en seguida, caben bajo esta forma de herencia los mecanismos de penetrancia incompleta y de expresividad variable.

6.- *En esta familia se encuentra un ejemplo de penetrancia incompleta.* Se apoya esta posibilidad al ser esta una entidad que muestra manifestaciones dependiendo de la edad del individuo, siendo en la etapa adulta cuando se encuentran comúnmente; los individuos en la generación IV, estando en la sexta década de la vida, presentan el gen mutado y una de ellas no lo expresa (mujer IV.4), pero debe portarlo ya que cuenta con dos hijos afectados. No es posible descartar la posibilidad de no penetrancia, por que en forma clínica no existe una manera de descartar del todo alguna alteración presente en esta mujer y que esté ocasionada por el gen mutado aunque no ha tenido manifestaciones cardiovasculares, y no las tiene a otro nivel no implica la posibilidad de que con estudios moleculares se pudiera encontrar una alteración en el gen o en el producto proteico y eso nos confirmaría la penetrancia incompleta.

7.- *En esta familia se presenta un modelo de herencia autosómico dominante con expresividad variable.* Se ha encontrado una expresividad variable amplia, teniéndose el cuadro florido con trastornos de la conducción y cardiomiopatía dilatada y casos con menor expresión en los que únicamente existe trastorno de la conducción. Se han encontrado hallazgos en casi la totalidad de los individuos afectados en la familia en relación con alteraciones en el sistema de conducción cardiaca. Todas las mujeres afectadas tienen una sintomatología menos grave que los varones. La alteración en el sistema de conducción que presenta la generalidad de las mujeres es un bloqueo aurículoventricular lo cual les ha condicionado la presencia de síncope y posteriormente la necesidad de colocación de marcapaso definitivo en ellas, ninguna de las mujeres ha desarrollado dilatación ventricular, tampoco se ha tenido un solo caso de muerte súbita entre las mujeres afectadas. Por otra parte, el cuadro es muy grave pues ha ocasionado la muerte de varios varones en la familia.

8.- *Puede plantearse la presencia de un caso de mosaicismo germinal.* Esta posibilidad se puede contemplar en la mujer IV.4, quien es hija de un varón afectado con cardiomiopatía, ella es la única en toda la hermandad que no ha sido afectada, sin embargo, es madre de dos varones que han presentado datos compatibles con cardiomiopatía dilatada y trastorno de la conducción cardiaca, lo que hace factible el hecho de que presente mosaicismo a nivel gonadal. Esto sería similar a lo encontrado en otras entidades como es el caso de la síndrome de Crouzon (Navarrete y cols, 1991).

9.- *La expresión de la alteración en la familia tiene una expresión influenciada por el sexo.* En la literatura se refiere que existe una preponderancia de afectación dependiente del sexo, es decir, una susceptibilidad que varía de acuerdo al género del individuo, existiendo mayor cantidad de varones afectados, esto ha planteado la posibilidad de que ocurran mecanismos específicos para ello o la existencia de genes de susceptibilidad que influyen en el fenotipo del individuo (Mestroni y cols, 1999). Sin embargo, no se ha encontrado información con relación a expresión diferencial, es decir que en una sola familia se presente exclusivamente en las mujeres alteración de la conducción y en los varones progresen a la dilatación ventricular y en algunos casos a la muerte súbita. Esta posibilidad puede existir al observarse en los varones una expresión completa con la dilatación cardíaca y en las mujeres se expresa únicamente el trastorno de la conducción. Este mecanismo podría estar ocasionado por factores tales como hormonas sexuales, situación que no puede ser sustentada del todo, teniendo el ejemplo de las mujeres que sobrepasan los cincuenta años (III.1, IV.1, IV.2, IV.3, IV.4, IV.5, IV.6, IV.7 y IV.8), edad que en promedio la mayoría de las mujeres ha dejado de tener actividad estrogénica, y ninguna de ellas ha desarrollado dilatación cardíaca.

10.- *La expresión de la alteración en la familia tiene una expresión limitada a un sexo.* No se puede apoyar esta hipótesis debido a que tenemos individuos afectados de uno y de otro sexo en al menos dos generaciones.

11.- *El fenotipo de esta familia está ocasionado por dos genes diferentes.* Esta propuesta se apoya porque en esta familia los individuos (doce mujeres y ocho hombres): III-1, III-3, III-4, III-5, III-6, IV-1, IV-2, IV-3, IV-5, IV-6, IV-7, IV-8, IV-11, V-1, V-2, V-3, V-5, V-6, V-18, V-20; cuatro han desarrollado únicamente trastornos de la conducción y no dilatación cardíaca, en tanto que III-10, IV-10 y V-8, que curiosamente son varones los tres, presentan los dos rasgos. La paciente IV-3 presenta bloqueo aurículoventricular de primer grado, y tanto el padre (III-10), como un hijo presentan trastorno de la conducción y dilatación cardíaca. Por otra parte, la paciente IV-4, también hija del varón III-10, se encuentra asintomática y con estudios normales.

Se puede plantear entonces que en el individuo I-1 o I-2 presentaban el gen para el trastorno de la conducción y ocurrió una mutación de novo para cardiomiopatía dilatada en el individuo III-10. Sin embargo, dos eventos mutacionales no serían la explicación más simple para el fenómeno, siendo esta probabilidad la más remota. En contra de esta hipótesis se tiene que existen individuos (dos mujeres) con antecedentes de dos familiares de primer grado (padre, hermanos e hijo), con los dos rasgos y una de ellas presenta trastorno de la conducción, la otra es asintomática. Además los varones han comenzado con un trastorno de la conducción que posteriormente progresó a la dilatación cardíaca.

12.- *La expresión fenotípica de la alteración en esta familia es ocasionada por un fenómeno de impronta genómica.* Estos datos nos hacen relacionar el fenotipo de esta familia con un efecto de herencia no clásica debido a esta expresión diferencial dependiendo del sexo del individuo afectado y a la anticipación que se encuentra en la edad de comienzo de las alteraciones. Podría hablarse que existe una impronta paterna, es decir, que se presenta descendencia afectada sólo a través de la transmisión de la mutación por la línea germinal materna, con un silenciamiento completo en la mujer IV-4; sin embargo, se contradice a este postulado el hecho de que el individuo III-10, del sexo masculino ha tenido a toda su descendencia afectada, con excepción de la paciente IV-4, de 56 años de edad, ella es la única persona de esa hermandad que se encuentra asintomática; sin embargo, tiene descendencia afectada, incluso uno de sus hijos ha fallecido por cardiomiopatía dilatada; en esta mujer se puede hablar que hubo silenciamiento del gen por el paso a través de línea germinal paterna y

que se reactivó por medio de la meiosis en ella misma, transmitiéndolo a su descendencia, sin embargo, el resto de sus hermanos no permite hacer general este comportamiento. El silenciamiento puede no ser total en quienes sólo expresan trastornos de la conducción.

Otra característica importante que presenta esta familia es la anticipación, en los Cuadros del 2 al 7, se puede observar que la edad de afectación conforme avanzan las generaciones va siendo menor, desde la séptima década de la vida hasta la cuarta década, siendo incluso más agresivo el cuadro como en el caso de un varón que progresó rápidamente en el transcurso de dos años (individuo V-8).

Un hecho importante a tener en cuenta es el paso del gen improntado por dos generaciones a través del padre, lo que da lugar al fenómeno de anticipación y a una expresión clínica más grave, como se ha observado en familias con enfermedad de Huntington. En esta familia llama poderosamente la atención el paciente III-10 que recibió el gen mutado a través de su padre (II-2) quien falleció por muerte súbita con dilatación cardíaca.

Se ha reconocido que en algunas enfermedades pueden existir diferencias clínicas dependientes del origen parental (impronta genómica), por ejemplo, existen enfermedades con un modelo de herencia autosómico dominante, entre las que se cuentan la forma juvenil de la enfermedad de Huntington que se ha asociado generalmente con transmisión paterna del gen mutado, en esta enfermedad la transmisión de la mutación causada por expansión de tripletes se ha reportado una familia con transmisión del rasgo por línea germinal paterna en dos ocasiones, presentándose la enfermedad en dos niñas de 9 y 3 años de edad (Navarrete y cols, 1994; Navarrete y cols, 1996); otras enfermedades con un modelo de herencia autosómico dominante que presentan el fenómeno de anticipación son la ataxia cerebelar, la ataxia espinocerebelar, el tumor glomus familiar, la psoriasis, la narcolepsia y la distrofia miotónica (Sapienza y Hall, 1995). En la distrofia miotónica, este fenómeno se presenta cuando el gen proviene de la madre. También es importante mencionar la existencia de otras enfermedades con modelo de herencia autosómica recesiva como es el caso de ataxia de Friederich, que presenta expansión de trinucleótidos; o en el caso del síndrome de X frágil, con un modelo de herencia recesivo ligado al cromosoma X, (Nance, 1997).

La impronta genómica es un mecanismo en el que una de las copias de un gen es silenciada en forma preferencial dependiendo del origen parental de dicha copia (Feil y Kelsey, 1997). Por medio de este mecanismo epigenético que se produce en los eucariontes se producen diferencias en la metilación, transcripción y replicación alelo específicas (LaSalle y Lalande, 1996).

Una característica muy especial de la impronta es que la elección del alelo expresado es invariable a través de generaciones celulares sucesivas y está predeterminado por el progenitor de origen, sugiriendo que los gametos por sí mismos pueden modificar específicamente la expresión de genes embrionarios. (Barlow, 1997). Ha sido posible dilucidar algunas de las características del mecanismo de impronta genómica como son: 1) la modificación debe ser hecha antes de la fertilización. 2) debe ser capaz de conferir silenciamiento transcripcional. 3) debe ser transmitida establemente a través de la mitosis en las células somáticas. 4) debe ser reversible con el paso a través de línea germinal opuesta (Figura 2). Un alelo "improntable" será transmitido en una forma mendeliana, pero la expresión estará determinada por el sexo del progenitor que transmitió el gen. De esta forma, en una impronta materna la expresión fenotípica de un alelo normal o anormal se afecta en la descendencia de la madre en ambos sexos. Este "silenciamiento" o "apagamiento" de los genes ocurre si la descendencia hereda el gen a partir de la madre, pero no cuando lo

transmite el padre, los hermanos o los hijos varones. Cuando los hijos varones de esta mujer que no manifiestan el rasgo, transmiten el gen, la descendencia de estos expresará el gen si es que lo heredan, pero la descendencia de las hijas de esta mujer que no lo expresan no lo harán. En la impronta paterna se ve justo lo contrario (Hall, 1990).

Cuando se consideran los mecanismos de impronta, se deben de tomar en cuenta tres eventos: a) poner la huella en línea germinal, b) traducción de la impronta en una diferencia funcional en los alelos de cada uno de los padres después de la fertilización, c) mantenimiento, esto quiere decir, memoria del origen parental en los linajes celulares somáticos (Feil y Kelsey, 1997).

La impronta puede inducir dos efectos, silenciamiento o activación, como en el caso de la impronta adquirida durante la espermatogénesis en el alelo H19 inactivo y la marca que durante la ovogénesis se encuentra en el alelo Igf2r activo. El mejor candidato para estos mecanismos de impronta es la metilación del DNA, que es una modificación epigenética, pues no altera la secuencia de nucleótidos y por que los dos alelos que por otra parte son idénticos permanecen en el mismo núcleo y es un fenómeno reversible. Al metilarse se modifica el par de nucleótidos CpG a 5-metil-CpG, sin embargo ya que esto muta espontáneamente a TpG, la metilación puede ser una señal útil si se preserva el sitio CpG blanco, lo cual se sabe ocurre sólo en las islas CpG (Feil y Kelsey, 1997, Sleutels y cols, 2000). Todos los genes improntados que se han estudiado hasta ahora están marcados por regiones de metilación diferencial (RMD) (Reik y Walter, 1998).

Se han propuesto múltiples elementos para expresar una marca alélica, que incluyen a la metilación del DNA, el momento en que se lleva a cabo la replicación, la estructura de la cromatina y secuencias repetitivas. Aunque es probable que para que se lleve a cabo la impronta se combinen varios de estos elementos, la metilación del DNA, ha emergido como un componente integral de los mecanismos de impronta (Brannan y Bartolomei, 1999).

El modelo más aceptado para explicar la impronta genómica involucra un centro improntador (CI) y un elemento de mantenimiento de la impronta (EMI), éstos se pueden confundir y depender uno de otro en cis. Ambos contienen regiones ricas en CpG que están metiladas diferencialmente. Estas regiones se transapan con o están adyacentes a grupos de repetidos directos. Es probable que las RMDs en los CI sean centros del RMDs, esto es, aquellos elementos que mantienen la metilación específica de línea germinal a través del desarrollo. Interesantemente, se ha demostrado que dos núcleos de RMDs (H19 y SNRPN) actúan como silenciadores en *Drosophila*, sugiriendo, quizá que pueden actuar como secuencias de tipo PRE (elemento de respuesta policomb). La unión de tipo policomb o de otros factores, podría proteger de la metilación de novo o de la desmetilación. La unión cooperativa de este tipo de factores de cromatina junto con señales de DNA cis-acting locales adicionales pueden conducir a la diseminación de la metilación/desmetilación. El CI o su vecindad puede ser el punto de comienzo de transcritos de RNA, los cuales no son traducibles necesariamente. Estos transcritos pueden alcanzar el siguiente EMI y probablemente conducir a la metilación (o desmetilación) del EMI, quizá a través de la interacción local con factores protectores y los repetidos directos. Los RNAs no necesariamente tienen que ser tan largos como los CI y los EMI pudieran ser traídos dentro del contacto físico estrecho, la unión al armazón/matriz nuclear y cromatina de orden superior.

No se excluye que al estar en contacto el CI y el EMI se transfieran epigenotipos sin el participación del RNA, por ejemplo, a través de factores de cromatina locales. El CI puede estar recibiendo información en cis mediante el comienzo de RNAs en cualquier parte. Un

modelo de cómo actúan los RNA en cis es el RNA codificado por Xist, la expresión del cual está asociada también con la metilación de secuencias ricas en CpG en cis (Reik y Walter, 1998).

Los elementos restantes son el sistema de metilación de novo y de mantenimiento, los cuales interactúan con factores trans-acting (positivos o negativos). La secuencia puede describirse como sigue: La metilación de novo se establece en el núcleo del RMDs durante las etapas tardías del desarrollo de las células germinales y necesita de la enzima que metile de novo, metilasa, de la ausencia de factores inhibidores y posiblemente de la interacción en cis con RNA y repetidos directos. Es posible que este fenómeno se disemine en la línea germinal local y regional (EMI). Es necesario tener protección contra el sistema de desmetilasa o la ausencia de dicho sistema. Durante el desarrollo temprano están protegidos los núcleos de los RMDs probablemente tanto de metilación de novo como de la desmetilación respectivamente, mientras que las regiones flanqueadoras se someten a ambos (equilibrio). La diseminación regional (via RNAs) puede ocurrir en los EMIs durante las etapas tempranas o tardías del desarrollo. Simultánea a la diferenciación en el embrión, la diseminación local comienza otra vez y conduce a regiones más grandes de metilación diferencial en los genes improntados en tejidos. Esto puede involucrar varios mecanismos de cromatina, incluyendo quizá la acetilación/desacetilación de histonas (Reik y Walter, 1998).

En etapas tempranas de las células germinales, está activo el sistema de desmetilasa y ausentes los factores protectores de RMDs, como lo son posiblemente los RNAs cis-acting (aunque su presencia puede no impedir necesariamente la desmetilación). No se sabe si los grupos de repetidos directos también son requeridos para la desmetilación. Los RMDs junto con los repetidos directos y los RNAs que interactúan, constituyen elementos reguladores (switch) impronta/metilación, los cuales pueden existir en forma metilada o no metilada. La mutación de los CI conducirá a la desregulación regional de impronta, involucrando a los EMI en cis. La mutación en los EMIs pueden detener la progresión regional pero puede aún retroalimentar para alterar las improntas de los CI, en cuyo caso es difícil hacer la distinción entre los CI y los EMIs y quizá sin sentido. Las mutaciones en los RNAs y las disrupciones entre los CI y los EMIs (translocaciones) también interferirían con la progresión regional. Las mutaciones en los factores trans-acting involucrados conducirían a problemas locales o regionales con el establecimiento, mantenimiento o borramiento. Los alelos polimórficos ya sea en secuencias cis-acting o factores trans-acting, por ejemplo en la población humana pueden explicar la varibilidad de impronta de la población. Este modelo puede incorporar al de expresión competitiva, con excepción de que el modelo recién descrito no predice que una mutación en la impronta debe afectar un gen opuestamente improntado en cis (Reik y Walter, 1998).

No se evalúa en este modelo cómo se lee la impronta, esto es, cómo es convertida en actividad/inactividad del gen, debido a que esto involucra mecanismos más generales de control positivo y negativo, así como mecanismos transcripcionales y postranscripcionales (Reik y Walter, 1998).

La impronta puede reprimir, al modificar un activador cis-acting (un promotor o un potenciador) sobre el alelo parental reprimido. En forma alternativa, la impronta puede activar mediante la modificación de un represor cis-acting (es decir, un sitio de unión a represor) sobre el alelo expresado. En cada caso, el alelo parental al que le falta la impronta se considera que representa el estado default (Sleutels y cols, 2000).

En las familias con cardiomiopatía dilatada, existe heterogeneidad genética, y se han relacionado mutaciones distintas con diferencias en síntomas y progresión de la enfermedad. La identificación de estos pacientes, por lo tanto, puede facilitar la evaluación genética y mejorar la clasificación diagnóstica y estratificación del riesgo. Esto hace suponer que la heterogeneidad fenotípica observada refleja la heterogeneidad genética subyacente de la CMD familiar (Grünig y cols, 1998).

Diversos grupos han reportado regiones candidatas para genes relacionados con CMDF, como son 1q32, 2q31, 9q13-q22 y 10q21-q23 (Durand y cols, 1995; Krajinovic y cols 1995; Bowles y cols, 1996; Olson y cols, 1998; Siu y cols, 1999). Han sido comunicadas diversas familias en las que se han encontrado alteraciones de la conducción cardiaca en forma previa a la dilatación con ligamiento a diversas regiones cromosómicas: 1p11-1q11, 2q14-q22, 3p22-p25 y 6q22-q23 (Kass y cols, 1994; Durand y cols, 1995; Krajinovic y cols, 1995; Bowles, 1996; Olson y Keating, 1996; Messina y cols, 1997; Jung y cols, 1999). A la fecha las mutaciones causantes de CMD se han identificado en los genes de distrofina en Xp22, en el de desmina en 2q35; el de actina cardiaca en 15q14 y de lámina A/C en 1p1-1q21 (Muntoni y cols, 1993; Shultz y cols, 1995; Olson y cols, 1998; Fatkin y cols, 1999; Jung y cols, 1999; Li y cols, 1999) (Figura 3).

CONCLUSIONES.

Tomando en consideración los datos clínicos que se han encontrado en esta familia se puede concluir que el modelo hereditario que sigue esta entidad es autosómico dominante, con un riesgo de 50% de transmisión a la descendencia, pero que a su vez el fenotipo de los individuos se ve influenciado por mecanismos de herencia mendeliana no clásica. Esto lo vemos expresado en la familia al tenerse una expresión diferencial, con un compromiso más grave en los varones, existiendo varones que presentaron la dilatación cardiaca, algunos otros que debutaron con trastorno de la conducción y posteriormente desarrollaron dilatación cardiaca y otros más que únicamente presentan trastornos de la conducción; y en las mujeres únicamente se expresa como trastornos de la conducción. Dentro de estos mecanismos se puede plantear la expansión de trinucleótidos en un gen autosómico, lo que además pudiera estar influenciado por mecanismos epigenéticos como la impronta, todo esto indicándonos que puede ser un fenómeno complejo en el que participen más de un gen y mecanismos reguladores no completamente identificados.

Al estudiar a un paciente, se debe investigar si existen otros individuos afectados dentro de su familia, es importante reconocerlo de este modo, pues entre las intervenciones tempranas que se pueden ofrecer está el asesoramiento genético, tomando en consideración los antecedentes que se obtengan al elaborar un árbol genealógico lo más completo posible. En esta familia es importante realizar un buen asesoramiento genético debido a que en las dos últimas generaciones se encuentran individuos jóvenes, los cuales, aun cuando no manifiestan la enfermedad pueden ser portadores de la alteración y tener riesgo para su descendencia. En este contexto, es importante considerar en un futuro la posibilidad de realizar un estudio con el empleo de técnicas de biología molecular que permita identificar alguna alteración específica, ya sea la mutación de un gen, la expansión de trinucleótidos o mecanismos epigenéticos que sean los causantes del rasgo, hallazgos que pueden ser aplicables a otras familias, lo que resultaría en un panorama más amplio en cuanto a la forma en que se manejan a los pacientes con cardiomiopatía dilatada, permitiendo de este modo establecer en forma incluso presintomática y prever el curso clínico que puede tomar esta entidad, para planear de esa forma el manejo óptimo.

En las familias con cardiomiopatía dilatada, existe heterogeneidad genética, y se han relacionado mutaciones distintas con diferencias en síntomas y progresión de la enfermedad. La identificación de estos pacientes, por lo tanto, puede facilitar la evaluación genética y mejorar la clasificación diagnóstica y estratificación del riesgo. Esto hace suponer que la heterogeneidad fenotípica observada refleja la heterogeneidad genética subyacente de la CMD familiar (Grünig y cols, 1998).

Diversos grupos han reportado regiones candidatas para genes relacionados con CMD, como son 1q32, 2q31, 9q13-q22 y 10q21-q23 (Durand y cols, 1995; Krajinovic y cols 1995; Bowles y cols, 1996; Olson y cols, 1998; Siu y cols, 1999). Han sido comunicadas diversas familias en las que se han encontrado alteraciones de la conducción cardiaca en forma previa a la dilatación con ligamiento a diversas regiones cromosómicas: 1p11-1q11, 2q14-q22, 3p22-p25 y 6q22-q23 (Kass y cols, 1994; Durand y cols, 1995; Krajinovic y cols, 1995; Bowles, 1996; Olson y Keating, 1996; Messina y cols, 1997; Jung y cols, 1999). A la fecha las mutaciones causantes de CMD se han identificado en los genes de distrofina en Xp22, en el de desmina en 2q35; el de actina cardiaca en 15q14 y de lámina A/C en 1p1-1q21 (Muntoni y cols, 1993; Shultz y cols, 1995; Olson y cols, 1998; Fatkin y cols, 1999; Jung y cols, 1999; Li y cols, 1999) (Figura 3).

CONCLUSIONES.

Tomando en consideración los datos clínicos que se han encontrado en esta familia se puede concluir que el modelo hereditario que sigue esta entidad es autosómico dominante, con un riesgo de 50% de transmisión a la descendencia, pero que a su vez el fenotipo de los individuos se ve influenciado por mecanismos de herencia mendeliana no clásica. Esto lo vemos expresado en la familia al tenerse una expresión diferencial, con un compromiso más grave en los varones, existiendo varones que presentaron la dilatación cardiaca, algunos otros que debutaron con trastorno de la conducción y posteriormente desarrollaron dilatación cardiaca y otros más que únicamente presentan trastornos de la conducción; y en las mujeres únicamente se expresa como trastornos de la conducción. Dentro de estos mecanismos se puede plantear la expansión de trinucleótidos en un gen autosómico, lo que además pudiera estar influenciado por mecanismos epigenéticos como la impronta, todo esto indicándonos que puede ser un fenómeno complejo en el que participen más de un gen y mecanismos reguladores no completamente identificados.

Al estudiar a un paciente, se debe investigar si existen otros individuos afectados dentro de su familia, es importante reconocerlo de este modo, pues entre las intervenciones tempranas que se pueden ofrecer está el asesoramiento genético, tomando en consideración los antecedentes que se obtengan al elaborar un árbol genealógico lo más completo posible. En esta familia es importante realizar un buen asesoramiento genético debido a que en las dos últimas generaciones se encuentran individuos jóvenes, los cuales, aun cuando no manifiestan la enfermedad pueden ser portadores de la alteración y tener riesgo para su descendencia. En este contexto, es importante considerar en un futuro la posibilidad de realizar un estudio con el empleo de técnicas de biología molecular que permita identificar alguna alteración específica, ya sea la mutación de un gen, la expansión de trinucleótidos o mecanismos epigenéticos que sean los causantes del rasgo, hallazgos que pueden ser aplicables a otras familias, lo que resultaría en un panorama más amplio en cuanto a la forma en que se manejan a los pacientes con cardiomiopatía dilatada, permitiendo de este modo establecer en forma incluso presintomática y prever el curso clínico que puede tomar esta entidad, para planear de esa forma el manejo óptimo.

Los jóvenes de la generación VI, cuyas edades van de los tres a los 13 años fueron estudiados, sin encontrar a la fecha alteraciones que hagan sospechar que portan el gen mutado; sin embargo, con esto no se logra descartar que en el futuro puedan desarrollar la enfermedad en forma similar a sus antecesores, o incluso presentar el fenómeno de anticipación, por lo que es importante llevar un seguimiento en ellos. Por estas razones, será relevante el que en un futuro se consiga realizar un estudio molecular en esta familia para la localización del defecto específico y con esto tener en la última generación la posibilidad de ofrecer un diagnóstico presintomático, y al alcanzar una edad reproductiva poder ofrecer diagnóstico prenatal, y conforme se tenga la posibilidad, y a la par del desarrollo tecnológico, implementar una metodología de terapia génica acorde al defecto identificado.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Bachinski LL y Roberts R. New Theories. Causes of Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology Clinics* 1998; 16 (4): 603-610.
- 2.- Baig MK., Goldman JH., Caforio ALP., Coonar AS. Keeling PJ., McKenna WJ. Familial Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Abnormalities Are Common in Asymptomatic Relatives and May Represent Early Disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 195-201.
- 3.- Barlow DP. Competition—a Common Motif for the Imprinting Mechanism? *The EMBO Journal* 1997; 16 (23): 6899- 6905.
- 4.- Bartolomei MS., Tilghman SM. Genomic Imprinting in Mammals. *Annu Rev Genet* 1997; 31: 493- 525.
- 5.- Brannan CI y Bartolomei MS. Mechanisms of Genomic Imprinting. *Curr Op Genet and Dev* 1999; 9: 164-170.
- 6.- Bowles KR., Gajarski R., Porter P., Goytia V., Bachinski L., Roberts R., Pignatelli R., Towbin JA. Gene Mapping of Familial Dominant Dilated Cardiomyopathy to Chromosome 10q21-23. *J Clin Invest* 1996; 98: 1355-1360.
- 7.- Crispell KA, Wray A, Ni H, Nauman DJ, Hershberger RE. Clinical Profiles of Four Large Pedigrees With Familial Dilated Cardiomyopathy. Preliminary Recommendations for Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (3): 837- 847.
- 8.- Csanády M, Högye M, Kallai A, Forster T, Szárazajtai T. Familial Dilated Cardiomyopathy: a Worse Prognosis Compared with Sporadic Forms. *Br Heart J* 1995; 74: 171-173.
- 9.- Durand JB, Bachinski LL., Bieling LC., Czernuszewicz GZ., Abchee AB, Yu QT., Tapscott T., Hill R., Ifegwu J., Marian AJ., Brugada R., Daiger S., Gregoritch JM., Anderson JL., Quiñones M., Towbin JA., Roberts R. Localization of a Gene Responsible for Familial Dilated Cardiomyopathy to Chromosome 1q32. *Circulation* 1995; 92: 3387-3389.
- 10.- Falls J.G., Pulford D.J., Wylie A.A., Jirtle R. L. Genomic Imprinting: Implications for Human Diseases. *Am J Pathol* 1999; 154 (3): 635-647.
- 11.-Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolf MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet Jr. HJ, Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman CE, Muntoni F, Muehle G, Johnson W, McDonough B. Missense Mutations in the Rod Domain of the Lamin A/C Gene as Causes of Dilated Cardiomyopathy and Conduction-System Disease. *N Engl J Med* 1999; 341 (23): 1715-1724.
- 12.- Feil R, Kelsey G. Genomic Imprinting: A Chromatin Connection. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1213- 1219.
- 13.- Goldblatt J, Malmed J, Rose AG. Autosomal Recessive Inheritance and Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in a Madeira Portuguese Kindred. *Clin Genet* 1987; 31: 249-254.

- 14.- Graber HL., Unverferth DV., Baker PB., Ryan JM., Baba N., Wooley CF. Evolution of a Hereditary Cardiac Conduction and Muscle Disorder: A Study Involving a Family with Six Generations Affected. *Circulation* 1986; 74 (1): 21-35.
- 15.- Grünig E., Tasman JA., Kücherer H., Franz W., Kübler W., Katus H. Frequency and Phenotypes of Familial Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 186-194.
- 16.- Hall JG. Genomic Imprinting: Review and Relevance to Human Diseases. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 857- 873.
- 17.- Hendrich BD y Willard HF. Epigenetic Regulation of Gene Expression: the Effect of Altered Chromatin Structure from Yeast to Mammals. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1765-1777.
- 18.- Jung M, Poepping I, Perrot A, Ellmer A, Wienker T, Dietz R, Reis A y Osterziel K. Investigation of a Family with Autosomal Dominant Dilated Cardiomyopathy Defines a Novel Locus on Chromosome 2q14- q22. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1068- 1077.
- 19.- Kamram Baig M, Goldman JH, Caforio ALP, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Abnormalities Are Common in Asymptomatic Relatives and May Represent Early Disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 195- 201.
- 20.- Kass S., McRae C., Graber H., Sparks E., McNamara D., Boudolulus H., Basson C.T., Bakker III P.B., Cody R., Fishman M., Cox N., Kong A, Wooley C., Seidman J., Seidman C.E. A Gene Defect that Causes Conduction System Disease and Dilated Cardiomyopathy Maps to Chromosome 1p1—1q1. *Nature Genet* 1994; 7: 546-551.
- 21.- Keeling PJ., McKenna WJ. Clinical Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Herz* 1994; 19: 91-96.
- 22.- Krajinovic M., Pinamonti B., Sinagra G., Vatta M., Severini GM., Milasin J., Falaschi A., Camerini F., Giacca M., Mestroni L., and the Heart Muscle Disease Study Group. Linkage of Familial Dilated Cardiomyopathy to Chromosome 9. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 846-852.
- 23.- Lalande M. Parental Imprinting and Human Disease. *Annu Rev Genet* 1997; 30: 173-195.
- 24.- LaSalle JM y Lalande M. Homologous Association of Oppositely Imprinted Chromosomal Domains. *Science* 1996; 272: 725-728.
- 25.- Li D, Taspcoft T, González O, Burch PE, Quiñones MA, Zoghbi WA, Hill R, Bachinski LL, Mann DL, Roberts R. Desmin Mutation for Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 100: 461- 464.
- 26.- McMinn TR., Ross Jr J. Hereditary Dilated Cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1995; 18: 7-15.
- 27.- Messina DN, Speer MC, Pericak-Vance MA, y McNally EM. Linkage of Familial Dilated Cardiomyopathy with Conduction Defect and Muscular Dystrophy to Chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 909-917.

- 28.- Mestroni L., Krajinovic M., Severini G.M., Pinamonti B., Di Lenarda A., Giacca M., Falaschi A., Camerini F. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72 suppl, Dec: S35-S41.
- 29.- Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K., Charron P., Rocco C., Tesson F., Richter A., Wilke A., y Komajda M. en nombre de Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. Guidelines for the Study of Familial Dilated Cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999; 20 (2): 93 – 102.
- 30.- Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miodic S, Vatta M, Pinamonti B, Muntoni F, Caforio ALP, McKenna WJ, Falaschi A, Giacca M, Camerini F, the Heart Muscle Disease Study Group. Familial Dilated Cardiomyopathy: Evidence for Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (1): 181-190.
- 31.- Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik J, Chu JS, Driscoll DJ, Burnett JC, Rodeheffer RJ, Chesebro JH, Tazelaar HD. The Frequency of Familial Dilated Cardiomyopathy in a Series of Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1992; 326 (2): 77-82.
- 32.- Muntoni F, Cau M, Ganau A, Congiu R., Arvedi G., Mateddu A., Marrosu MG., Cianchetti C., Realdi G., Cao A., Melis MA. Brief Report: Deletion of the Dystrophin Muscle-Promoter Region Associated with X-linked Dilated Cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1993; 329: 921-925.
- 33.-Nance MA. Clinical Aspects of CAG Repeat Diseases. *Brain Pathology* 1997; 7: 881-900.
- 34.- Navarrete C, Peña R, Peñaloza R, Salamanca F. Germinal Mosaicism in Crouzon Syndrome. A Family with three Affected Siblings of Normal Parents. *Clin Genet* 1991; 40: 29-34.
- 35.- Navarrete C, Martínez I, Salamanca F. Paternal Line of Transmission in Corea of Huntington's Disease with Very Early Onset. *Genet Counsell* 1994; 5: 175-178.
- 36.- Navarrete C, Yescas P, Sánchez G, Coral R, Alonso E, Salamanca F. Fenómenos de Anticipación y Expansión de Tripletes Repetidos en Enfermedad de Huntington. XXI Congreso Nacional de Genética Humana. Manzanillo Col., 9-12 Octubre 1996.
- 37.- O'Connell JB, Moore CK, Waterer HC. Treatment of End Stage Dilated Cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 7 suppl s41-s45.
- 38.- Olson TM., Keating MT. Mapping a Cardiomyopathy Locus to Chromosome 3p22- p25. *J Clin Invest* 1996; 97: 528-532.
- 39.- Olson T.M., Michels VV., Thibodeau SN., Tai YS., Keating MT. Actin Mutations in Dilated Cardiomyopathy, a Heritable Form of Heart Failure. *Science* 1998; 280: 750-752.
- 40.- Reik W y Walter J. Imprinting Mechanisms in Mammals. *Curr Opin Genet and Dev* 1998; 8: 154-164.

- 41.- Richardson P, McKenna W, Bristow m, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet p. Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
- 42.-Sapienza C, Hall JG. Genetic Imprinting in Human Diseases. En: Scriver CR, Beaudet Ak, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 7a edición, vol 1, McGraw-Hill, New York, pp437-458.
- 43.- Schultz KR., Gajarski RJ, Pignatelli R, Goytia V., Roberts R., Bachinski L., Towbin JA. Genetic Heterogeneity in Familial Dilated Cardiomyopathy. *Biochemical and Molecular Medicine* 1995; 56; 87-93.
- 44.- Siu BL., Niimura H., Osborne JA., Fatkin D., MacRae C., Solomon S., Benson W., Seidman JG., Seidman CE. Familial Dilated Cardiomyopathy Locus Maps to Chromosome 2q31. *Circulation* 1999; 99: 1022-1026.
- 45.- Sleutels F, Barlow DP, Lyle R. The Uniqueness of the Imprinting Mechanism. *Curr Opin Genet and Dev* 2000; 10: 229-233.
- 46.- Suomalainen A, Paetau A, Leinonen H, Majander A, Peltonen L, Somer H. Inherited Idiopathic Dilated Cardiomyopathy with Múltiple Deletions of Mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1319-1320.
- 47.- Wynne J y Braunwald E. *The Cardiomyopathies and Myocarditides*. En: Braunwald E. *Heart Disease*. WB Saunders Co.1998.
- 48.- Zachara E, Caforio ALP, Carboni JP, Pellegrini A, Pompili A, Del Porto G, Sciarra A, Bosman C, Boldrini R, Prati PL, McKenna WJ. Familial Agregation of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Clinical Features and Pedigree Analysis in 14 Families. *Br Heart J* 1993; 69: 129- 135.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Anexo
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
HOSPITAL DE PEDIATRIA.
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MEDICA EN GENÉTICA HUMANA.

Fecha: _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

La cardiomiopatía dilatada es una enfermedad crónica que afecta la contracción ventricular y ocasiona un aumento en el diámetro ventricular. Ante el diagnóstico de esta entidad es indispensable hacer una revisión de los familiares de primer grado, de esta forma se pueda hacer una distinción de los casos que pertenezcan al tipo familiar de los de otra etiología.

Lo anterior queda como explicación de los objetivos del estudio por parte del responsable del proyecto, el Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel médico residente del tercer año de la especialidad de Genética médica, objetivos que no representan ningún riesgo para mi salud ni la de otro miembro de mi familia, por lo cual estoy dispuesto a autorizar la realización de la exploración física general y valoración cardiológica, además de la realización de radiografía de tórax, ecocardiografía, electrocardiografía de superficie estos dos estudios serán realizados de primera intención. Con la firma de la presente acepto formar parte del proyecto de investigación: "ESTUDIO DE LA IMPRONTA GENÓMICA EN LA CARDIOMIOPATÍA DILATADA EN UNA FAMILIA MEXICANA", la información de los resultados obtenidos se hará a través del personal médico del servicio de consulta externa de Genética Médica.

Estoy consciente que la participación en el estudio es completamente voluntaria, pudiendo elegir en cualquier momento del mismo abandonarlo, sin que ello sea motivo de estar sujetos a represalias en cuanto a la atención médica que yo y/o el resto de mi familia requiera.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

FIRMA DEL PACIENTE _____

Anexo.
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS.

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Ocupación: _____

Antecedentes personales no patológicos: _____

Antecedentes personales patológicos: _____

Exploración Física: _____

Auxiliares de gabinete: _____

Observaciones. _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA FAMILIA AGRUPADOS POR EDAD Y SEXO.

Cuadro 1. PACIENTES Y FAMILIARES QUE PRESENTARON SÍNCOPE.

SÍNCOPE.			
VARONES.	EDAD.	MUJERES.	EDAD.
III. 3		IV. 1	64 años.
III. 4		IV. 2	62 años.
III. 5 [□]		IV. 5	55 años.
III. 6		IV. 6	53 años.
IV. 10	40 años [□]	IV. 7	52 años.
IV. 11	47 años.	IV. 8	51 años.
V. 2	40 años.	V. 1	41 años.
V. 3	36 años.	V. 6	¿?
V. 8	36 años.	V. 18	30 años.

[□] Individuo fallecido.

Cuadro 2. PACIENTES Y FAMILIARES QUE PRESENTARON BLOQUEO AURÍCULOVENTRICULAR DE PRIMER GRADO.

BLOQUEO AV DE PRIMER GRADO.			
VARONES.	EDAD.	MUJERES	EDAD.
IV. 10	40 años [□]	III. 1	
IV. 11	47 años	IV. 1	64 años.
V. 2	40 años.	IV. 5	55 años.
V. 5	¿?	IV. 6	53 años.
		IV. 7	52 años.
		V. 1	41 años.
		V. 6	¿?
		V. 20	26 años.

[□] Individuo fallecido.

Cuadro 3. PACIENTES Y FAMILIARES QUE PRESENTARON BLOQUEO AURÍCULOVENTRICULAR COMPLETO.

BLOQUEO AV COMPLETO.			
VARONES.	EDAD.	MUJERES.	EDAD.
V. 3	36 años.	IV. 2	62 años.
V. 8	36 años [□] .	IV. 3	63 años.
		IV. 8	51 años.

[□] Individuo fallecido.

Cuadro 4. PACIENTES CON MARCAPASO.

MARCAPASO			
VARONES.	EDAD.	MUJERES.	EDAD.
III. 3		IV. 1	64 años.
III. 4		IV. 2	62 años.
III. 5 [□]		IV. 3	63 años.
III. 6		IV. 5	55 años.
IV. 10	40 años [□]	IV. 6	53 años.
IV. 11	47 años.	IV. 7	52 años.
V. 3	36 años	IV. 8	51 años.
V. 8	36 años [□]		

[□] Individuo fallecido.

Cuadro 5. PACIENTES QUE PRESENTARON CARDIOMIOPATÍA.

VARONES.	EDAD.
III.10	50 años [□]
IV. 9	50 años [□]
IV.10	40 años [□]
V.8	36 años [□]
V.11=	41 años
V. 14	36 años [□]

[□] Individuo fallecido.

Cuadro 6. PACIENTES QUE PRESENTARON MUERTE SÚBITA.

VARONES.	EDAD.
III.10	50 años [□]
V. 14	36 años [□]

[□] Individuo fallecido.

Cuadro 7. DATOS OBTENIDOS POR ANAMNESIS Y POR INFORME MÉDICO DE FAMILIARES CON CARDIOMIOPATÍA DILATADA (CMD).

Número	Edad.	Sexo.	Bloqueo	Síncope	Marcapasos.	Insuf.Card.	CMD.	Muerte súbita.	Cardiopatía no especif.
II- 9.		Masc.							+
III- 1.	74años.	Fem.	BAV1oG						
III- 3.	72años.	Masc.	+	+	+				
III- 4.	70años [□] .	Masc.	+	+	+				
III- 5.	69años.	Masc.	+	+	+				
III- 6.	67años.	Masc.	+	+	+				
III- 10.	50años [□] .	Masc.					+	+	
IV- 9.	40 años [□] .	Masc.	BAVC		+		+		
IV- 10.	50años [□] .	Masc.	BAVC			+	+		
V- 14.	33años [□] .	Masc.				+		+	

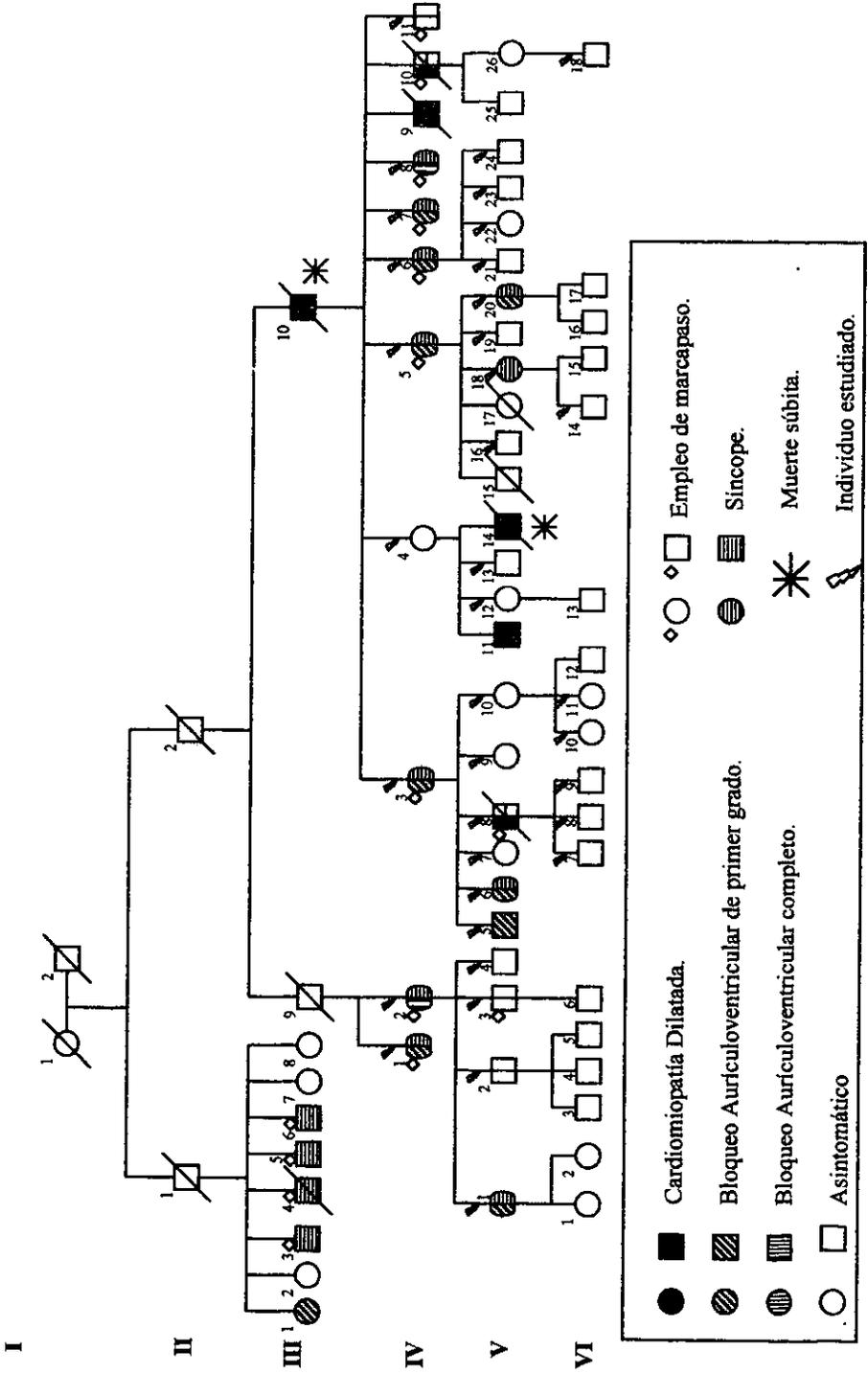
[□] Individuo fallecido.

Cuadro 8. SEXO, EDAD Y DATOS CARDIOLÓGICOS DE PACIENTES Y FAMILIARES ESTUDIADOS.

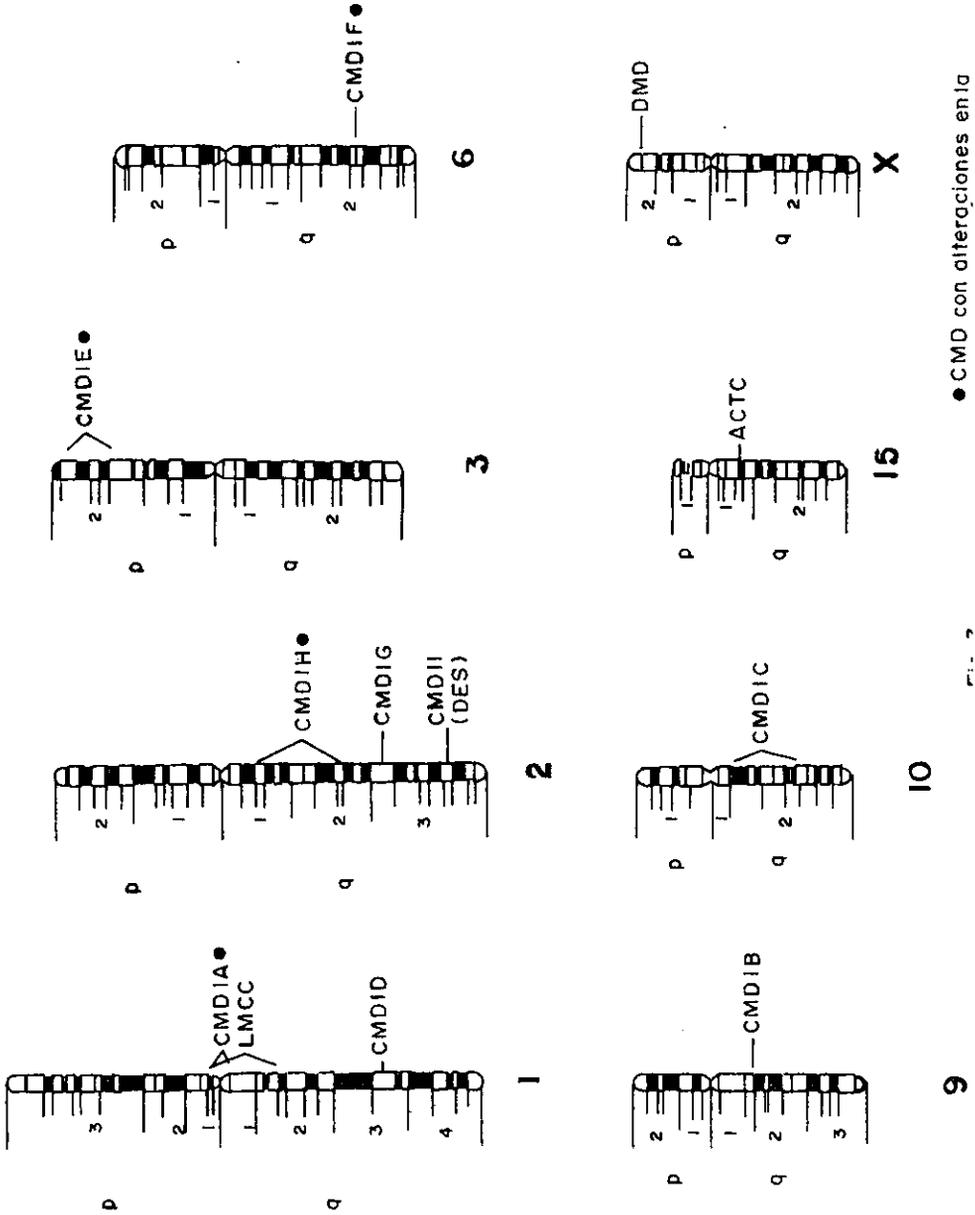
Número.	Edad.	Sexo.	FC.	Interv PR.	IC clínica.	DVI >112%.	Dilatac bilateral.	FE<50% FA<28%.	Síncope/Marcapaso.
IV- 1.	64años.	Fem.				N	N	N	+/+
IV- 2.	62años.	Fem		BAVC.		N	N	N	+/+
IV- 3.	63años.	Fem.		BAVC.		N	N	N	+/+
IV- 4.	56años.	Fem.		N		N	N	N	
IV- 5.	55años.	Fem.	T.	BAV1oG.		N	N	N	+/+
IV- 6.	53años.	Fem.		BAV1oG.		N	N	N	+/+
IV- 7.	52años.	Fem.				N	N	N	+/+
IV- 8.	51años.	Fem.		BAVC.		N	N	N	+/+
IV- 11.	47años.	Masc.	T.	BAVC.		N	N	N	+/+
V- 1.	41años.	Fem.		BAV1oG.					+/+
V- 2.	40años.	Masc.		BAV1oG.		N	N	N	
V- 3.	36años.	Masc.		BAVC.		N	N	N	
V- 4.	35años.	Masc.		N		N	N	N	
V- 5.	42años.	Masc.		Límite.		N	N	N	
V- 6.	40años.	Fem.		BAV1oG.		N	N	N	
V- 7.	39años.	Fem.		N		N	N	N	
V- 8.	36años [□]	Masc.		BAVC	+	+	+	+	
V- 9.	34años.	Fem.		N		N	N	N	
V-10.	32años.	Fem.		N		N	N	N	
V- 11.	41años.	Masc.		N		N	N	+	
V- 12.	40años.	Fem.		N		N	N	N	
V- 13.	37años.	Masc.		N		N	N	N	
V- 16.	32años.	Masc.		N		N	N	N	
V- 18.	31años.	Fem.		N		N	N		
V- 19.	28años.	Masc.		N		N	N	N	
V- 20.	26años.	Fem.		BAV1oG.		N	N	N	
V- 21.	30años.	Masc.		N		N	N	N	
V- 22.	29años.	Fem.		N		N	N		
V- 23.	25años.	Masc.		N		N	N	N	
V- 24.	20años.	Masc.		N		N	N		
VI- 7.	10años.	Masc.		N		N	N		
VI- 8.	8 años.	Masc.		N		N	N		
VI- 9.	6 años.	Masc.		N		N	N		
VI- 10.	13años.	Fem.		N		N	N		
VI- 11.	12años.	Fem.		N		N	N		
VI- 14.	8 años.	Masc.		N		N	N		
VI- 18.	3 años.	Masc.		N		N	N		

FC: frecuencia cardiaca, IC: insuficiencia cardiaca, DVI: dilatación del ventrículo izquierdo, FE: fracción de eyección, FA. Acortamiento fraccional, T: taquicardia, N: normal, [□] Individuo fallecido.

FIGURA No. 1 ÁRBOL GENEALÓGICO.



Cromosomas que contienen genes conocidos (LMCC, DES, ACTC y DMD) y regiones cromosómicas relacionadas con formas de cardiopatía dilatada. (CMD)



● CMD con alteraciones en la

Desarrollo de la Impronta Genómica

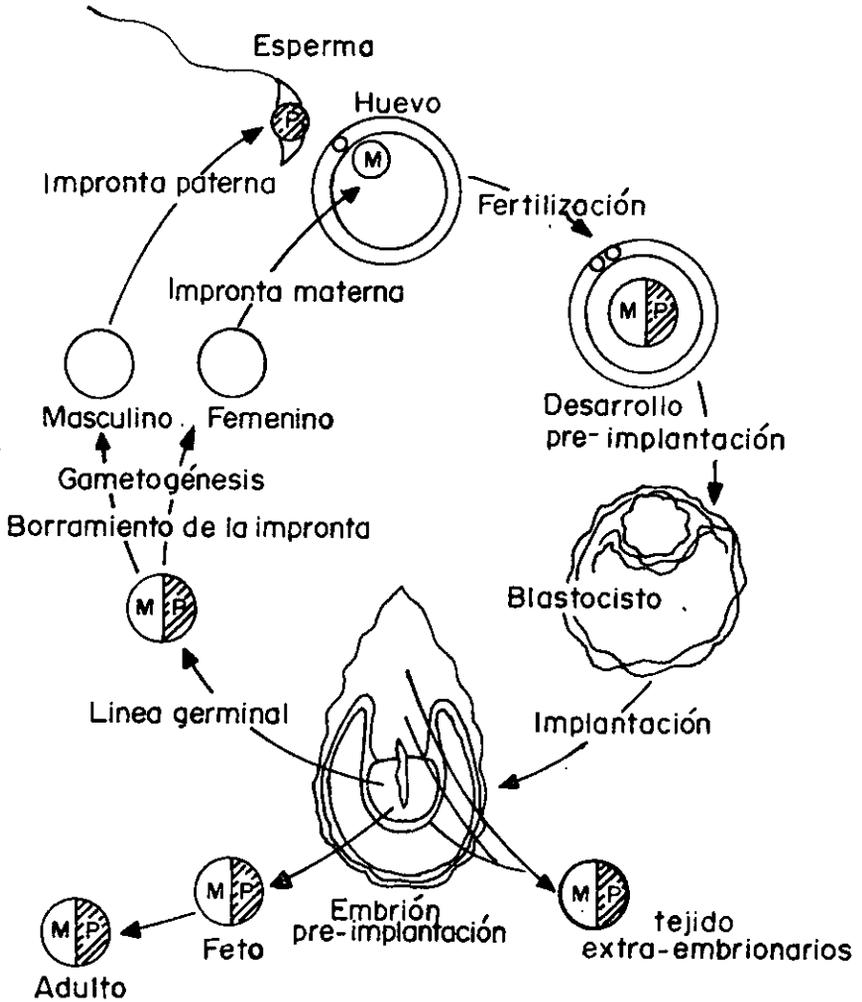


Fig. 2