

Gral. Brig. M.C. Antonio Redon Tavera, Editor
Revista de Sanidad Militar

Estimado Gral. M.C.:

Mis sinceras felicitaciones a los directivos del HCM y de la Revista por volver a publicar una Sesión Clínico- Patológica (1998; 52(2) Mar-Abr: 68-75). En particular me voy a referir a la certera anotación del MMC Alejandro José López Magallón respecto a las células de la cresta neural y las microdeleciones en 22q11 puesto que *ahí reside el mecanismo etiopatogénico* de la patología primaria del caso presentado. Las cardiopatías congénitas son el grupo más común de las malformaciones al nacimiento pero sus bases moleculares empiezan apenas a entenderse. Las que involucran las conexiones atrio-ventriculares y ventrículo-arteriales pueden o no resultar en una disfunción fisiológica durante la vida fetal. Dado que los pulmones no son aerados *in utero* la circulación pulmonar es escasa y la sangre es mayoritariamente dirigida a la circulación sistémica a través del conducto arterioso y la apertura del septo atrial. Por lo tanto, no hay separación entre las circulaciones pulmonar y sistémica y se tiene una circulación en serie. Al nacimiento, donde la oxigenación ahora depende del intercambio gaseoso pulmonar, los pulmones se expanden, la comunicación atrial y el conducto arterioso se cierran y el flujo de la bomba derecha se dirige a pulmones con lo que se obtiene una circulación en paralelo (2 bombas y 2 circulaciones). En estas condiciones las anomalías del tracto del flujo de salida cardíaco tienen «la oportunidad de su vida» de manifestarse ... y la toman. Estudios comparativos del desarrollo embrionario y de defectos congénitos cardíacos indican que varios de estos llamados defectos no son tales sino que representan un bloqueo del desarrollo conotruncal. La persistencia del tronco arterioso, la transposición de los grandes vasos, la comunicación interventricular y la tetralogía de Fallot son secuencialmente vistas durante el desarrollo normal. El embrión humano normal presenta a los 35 días un tronco arterioso sin la separación proximal de las arterias pulmonar y aórtica. Al día 42 hay transposición por falta de rotación de esos vasos después de la septación y al día 45 se observa la tetralogía por una rotación incompleta. Los factores que regulan este desarrollo dependen de la migración, colonización y diferenciación de un subgrupo de células de la cresta neural, la cresta neural cardíaca. Ellas migran de los bordes neurales rostrales, adquieren características de ectomesénquima, forman las paredes del conotruncal y septan las arterias y la comunicación interventricular. Otras de ellas, además de formar melanocitos y cromafines, dan lugar a células conectivas y condrogénicas que participan en la formación de estructuras craneofaciales. La resección de la cresta neural cardíaca en embriones experimentales produce el tipo anterior de alteraciones en el desarrollo cardiovascular. En el humano existen fenotipos con una o varias de esas alteraciones, hipoparatiroidismo e inmunodeficiencia tisular (por ausencia o hipoplasia de paratiroides y timo) conocidos como el síndrome de DiGeorge y otros con anomalías conotruncales, del paladar y en la dentición, hipoplasia malar, puente

nasal ancho con nariz elongada y problemas de aprendizaje pertenecientes al síndrome velocardiofacial. Varias manifestaciones son comunes a ambos síndromes y en una porción de los casos se puede demostrar microdeleciones en 22q11 por lo que todos ellos son agrupados o en el complejo DiGeorge/velocardiofacial (DS/VCFS) o bajo el acrónimo CATCH22 (Cardiac anomalies, Abnormal facies, Thymic hypoplasia or aplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, chromosome 22). En el caso presentado a discusión, patología no se refiere al timo (excepto que fue retirado para la fotografía de la Figura 3) pero el Dr. López Magallón menciona, en la oración final de su 2o párrafo, ¡hipoplasia del timo! Por lo tanto, este caso es un DS/VCFS y quizá un CATCH22 si se demostrara la hemidelección, aunque en realidad no es necesaria esa demostración pues la falta de evidencia no es evidencia de ausencia y por ello ambas denominaciones se usan intercambiamente. Varias moléculas están aquí implicadas: neurotrofina-3 cuya acción es mediada por el receptor tirosina cinasa C y co-expresados en células de la cresta,¹ endotelina-1 (ref. 2), Pax-3 (ref. 3), el receptor de retinoico⁴ y la HAND.⁵ La región 22q11 presenta varios genes cuya haploinsuficiencia da lugar a CATCH22 y 2 puntos de rompimiento cromosomal que producen delección terminal. Los genes presentan además efecto de posición. Uno de ellos⁶ codifica un producto relacionado a las septinas (proteínas con actividad de enlace de GTP y que participan en la septación celular en levadura) y empalmado con el de la glicoproteína 1b que produce el síndrome de Bernard-Soulier y que pudiera ser responsable de defectos en coagulación ocasionalmente vistos en CATCH22.

Referencias

1. Donovan M, Hahn R, Tessarollo L. Neurotrophin-3 is required for mammalian cardiac development: Identification of an essential nonneuronal neurotrophin function. *Nature Genet* 1996; 14: 210-213.
2. Kurihara Y. Aortic arch malformations and ventricular septal defect in mice deficient in endothelin-1. *J Clin Inv* 1995; 96: 293-300.
3. Epstein DJ, Vogan KJ, Trasler DG, Gros P. A mutation within intron 3 of the Pax-3 gene produces aberrantly spliced mRNA transcripts in the Splotch mouse mutant. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 532-536.
4. Kastner P. Genetic analysis of RXR alpha developmental function: Convergence of RXR and RAR signaling pathways in heart and eye morphogenesis. *Cell* 1994; 78: 987-1003.
5. Srivastava D, Cserjesi P, Olson EN. A subclass of bHLH proteins required for cardiac morphogenesis. *Science* 1995; 270: 1995-1999.
6. McKie JM, Sutherland HF, Harvey E, Kim U-J, Scambler PJ. A human gene similar to *Drosophila melanogaster* peanut maps to the DiGeorge syndrome region of 22q11. *Hum Genet* 1997; 101: 6-12.

Cor. M.C. Ret. Mario Castañeda
Correo electrónico: marjorcast@funtv.com

7264 Shoreline Dr. Apt. 124
San Diego CA 92122