Correlación genotipo-fenotipo en pacientes con Síndrome de Cantú

Universidad Marista de Mérida

Aguilar Gamboa Guillermo Antonio, Echeverría Carrillo Mauricio Antonio, González Hernández Santiago y Medina Sandoval Carlos Alberto.

Antecedentes

El Síndrome de Cantú es una enfermedad autosómica dominante en la cual los genes afectados son *ABCC9* y *KCNJ8*. Estos genes son encargados de codificar dos proteínas importantes para los canales de potasio sensibles al ATP (KATP), siendo la subunidad reguladora (SUR2), codificada por *ABCC9*, y las proteínas formadoras de poros (Kir6.1), codificadas por *KCNJ8*. Mutaciones en estos genes causan una ganancia de función sobre los KATP , de forma que favorece la salida de iones de potasio, causando una hiperpolarización de la membrana celular. Al estar en un estado de hiperpolarización, hay un impedimento de la entrada de Ca a causa del voltaje que se mantiene más negativo de lo normal y, por lo tanto, hay una disminución de la contractilidad del músculo liso[1].

Objetivo

Analizar la relación entre las variantes patogénicas en los genes *ABCC9* y *KCNJ8* y las manifestaciones clínicas del Síndrome de Cantú.

Metodología

Investigación sobre la correlación entre el fenotipo y el genotipo en el Síndrome de Cantú

→ Análisis de artículos científicos en PubMed, Scielo, Dialnet.

→ Inclusión de los documentos con temática pertinente y lenguaje accesible en español o inglés

→ Inclusión de documentos publicados entre 2012 y 2026

→ Exclusión de documentos publicados antes del 2012, en otro idioma que no sean español o inglés

→ Desarrollo del marco teórico con base a los documentos previamente seleccionados y análisis de los resultados

→ Exclusión de documentos carentes de rigor académico y metodológico y que no guarden relación con el síndrome de cantú.

Resultados

A partir de la investigación documental realizada, se recopilaron diversos casos clínicos de pacientes con Síndrome de Cantú reportados en la literatura científica. Los casos fueron estudiados considerando primordialmente su gen afectado, las características fenotípicas y las manifestaciones cardiovasculares descritas en cada paciente, lo que permitió realizar una comparación entre los casos asociados con variantes patogénicas en el gen *ABCC9* y aquellos relacionados con *KCNJ8*, con el propósito de identificar sus posibles diferencias en sus manifestaciones clínicas y su gravedad.

Se identificaron casos con variantes en los genes *ABCC9* y *KCNJ8*, observándose diferentes manifestaciones clínicas entre los pacientes. La hipertricosis estuvo presente prácticamente en todos los casos recopilados. En cuanto a las afecciones cardiovasculares, se documentaron casos con hipertensión pulmonar, cardiomegalia. Hipertrofia ventricular izquierda, persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular, arritmias y dilatación de la raíz aórtica.

A partir de la comparación de los casos, se observó que las manifestaciones cardiovasculares no fueron iguales en todos los pacientes:

- **Casos con variantes en el gen *ABCC9*:** Presentaron una mayor variedad de alteraciones cardíacas, incluyendo cardiomegalia, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular, anomalías estructurales, arritmias y dilatación de la raíz aórtica.
- **Casos asociados con el gen *KCNJ8*:** Se presenciaron principalmente cardiomegalia, hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular.

Se documentó un caso con una variante heterocigota, en el cual se reportó la persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular, cardiomegalia e hipertensión pulmonar.

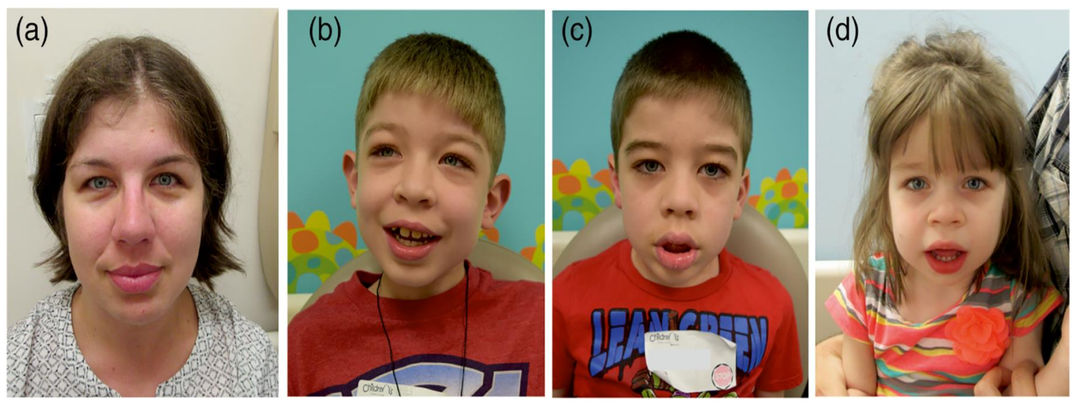


Figura 1. Presentación intrafamiliar del Síndrome de Cantú: madre levemente afectada y sus tres hijos con afectaciones diversas.

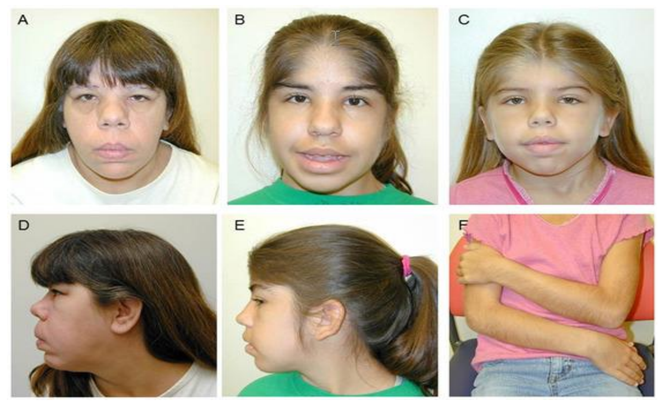


Figura 2. Mujer de 40 años (A y D), niña de 16 años (B y E) y niña de 11 años (C y F). (Grange,et al. 2019)

Tabla 1. Características clínicas de los casos de Síndrome de Cantú según el gen afectado.

Caso	Gen mutado	Variante	Edad	Sexo	Hipertricosis	Manifestaciones cardiovasculares
1	KCNJ8	c.193G>A	6 años	M	Si	Cardiomegalia, hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular izq.
2	KCNJ8	p. Cys176Ser	13 años	M	Si	Cardiomegalia
3	ABCC9	c. 3460C>T	4 meses	M	Si	Hipertensión pulmonar, cardiomegalia, hipertrofia ventricular y anomalías estructurales
4	ABCC9	c.3461G>A	16 años	F	Si	Cardiomegalia e hipertrofia ventricular
5	ABCC9	c.1433C>T	4 meses	F	Si	Hipertensión pulmonar y anomalías estructurales
6	ABCC9	c.1433C>T	32 años	M	Si	Cardiomegalia
7	KCNJ8/ABCC9	Mutación heterocigota	4 años	M	Si	Persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular, cardiomegalia e hipertensión pulmonar.
8	ABCC9	c.4040G>T	64 años	F	Si	Arritmias y dilatación de la raíz aórtica
9	ABCC9	c.881 G>A	46 años	F	Si	Anomalías estructurales

Tabla 2. Comparación de las manifestaciones cardiovasculares según el gen afectado.

Manifestación cardiovascular	ABCC9	KCNJ8
Cardiomegalia	3 casos	2 casos
Hipertensión pulmonar	2 casos	1 caso
Hipertrofia ventricular	2 casos	1 caso
Anomalías estructurales	3 casos	No reportado
Arritmias	1 caso	No reportado
Dilatación de la raíz aórtica	1 caso	No reportado

Discusión

Ambos genes comparten manifestaciones como conducto arterioso persistente (PDA), dilatación aórtica, cardiomegalia, hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular.

- **Mutaciones en ABCC9:** Presentan un espectro más amplio:
  Más frecuentes: Cardiomegalia y anomalías estructurales ($n = 3$), seguidas de hipertrofia ventricular e hipertensión pulmonar ($n = 2$).
  Menos frecuentes: Arritmias y dilatación aórtica ($n = 1$), vinculadas a la vasodilatación por el aumento de función de la subunidad SUR2.
- **Mutaciones en KCNJ8:** No mostraron arritmias ni anomalías valvulares, pero sí cardiomegalia, hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión pulmonar ($n = 1$).

Cada gen se asocia a perfiles clínicos distintos en frecuencia y variedad a pesar de compartir similitudes.

Conclusión

Una diferencia en las variantes patógenas no indica manifestaciones distintas obligatoriamente, ya que ambas causan una ganancia de función de los canales KATP.
Los síndromes de Brugada y J son enfermedades que pueden llegar a expresarse a causa de una mutación en *ABCC9* y *KCNJ8*, cuya recurrencia es menor a 1%, al asociarse mayormente a otros genes.
Los pacientes con Síndrome de Cantú presentan un fenotipo muy similar entre ellos independientemente de la variante patógena, siendo la hipertricosis y las anomalías cardiovasculares las manifestaciones más recurrentes.
Estas constantes se mantienen sin dejar de lado las características físicas compartidas entre los pacientes.

Referencias

1. Grange DK, Nichols CG, Singh GK, Guilliams K, Aggarwal M. Cantú syndrome [Internet]. ncbibooks. University of Washington, Seattle; 2026 [citado 4 de octubre de 2026]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK246980/