

Avances en miocardiopatía dilatada idiopática: del genotipo al fenotipo clínico

Lorenzo Monserrat, Manuel Hermida-Prieto y Alfonso Castro-Beiras

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.
Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña. España.

La miocardiopatía dilatada idiopática es una enfermedad familiar en un 30-50% de los casos. Hasta el momento se han identificado mutaciones asociadas con esta enfermedad en más de 25 genes diferentes, relacionados con proteínas del citoesqueleto, el sarcómero, las uniones intercelulares, la membrana nuclear, los canales iónicos y las proteínas mitocondriales. Los estudios de correlación entre genotipo y fenotipo muestran que ciertas características clínicas, como la presencia de trastornos de la conducción, miopatía esquelética o hipertrabeculación, pueden orientar hacia la causa genética de la enfermedad. Por otra parte, mutaciones en los mismos genes pueden tener una expresión clínica muy variable y asociarse con diferentes fenotipos, como miocardiopatía hipertrófica, restrictiva, falta de compactación, displasia arritmogénica del ventrículo derecho o miopatía esquelética. Aunque los estudios genéticos no son una práctica habitual en la miocardiopatía dilatada, disponemos ya de conocimientos y tecnología suficiente para comenzar a utilizarlos. Para ello es esencial la colaboración entre investigación básica y clínica. Los médicos responsables del tratamiento de los pacientes con miocardiopatía dilatada deben aproximarse a la genética y participar en la investigación clínica con su propio conocimiento sobre la enfermedad. En esta revisión intentamos proporcionar a los clínicos los conceptos fundamentales para conocer la situación actual de la genética de la miocardiopatía dilatada y comprender su utilidad, sus ventajas y sus limitaciones. La utilidad práctica de la genética es ya una realidad en las miocardiopatías y debemos hacer un esfuerzo para que los pacientes se beneficien del avance en el conocimiento.

Palabras clave: *Miocardiopatía dilatada. Genética. Mutación.*

Progress in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: From Genotype to Clinical Phenotype

In 30–50% of cases, idiopathic dilated cardiomyopathy is a familial disease. To date, mutations associated with the disease have been identified in more than 25 different genes, which are associated with proteins belonging to the cytoskeleton, sarcomeres, intercellular junctions, the nuclear membrane, and ion channels, and with mitochondrial proteins. Studies on correlations between genotype and phenotype have shown that certain clinical characteristics, such as the presence of conduction disturbances, skeletal myopathy, or hypertrabeculation, indicate that the disease may have a genetic origin. On the other hand, mutations in the same genes can have a very variable clinical expression and may be associated with different phenotypes, such as hypertrophic, restrictive, and noncompaction cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, and skeletal myopathy. Although genetic investigations are not carried out routinely for dilated cardiomyopathy, both the knowledge and techniques needed to make use of them are already available. To do so requires a combination of preclinical and clinical research. The physicians responsible for treating patients with dilated cardiomyopathy should familiarize themselves with genetics and participate in clinical research by using their knowledge of the disease. The aim of this review was to provide clinicians with the fundamental concepts needed to gain an insight into current understanding of the genetics of dilated cardiomyopathy and to appreciate its usefulness, value and limitations. The practical application of genetics to cardiomyopathy is already a reality. We should make an effort to ensure that patients benefit from advances in understanding.

Key words: *Dilated Cardiomyopathy. Genetics. Mutation.*

EL CONCEPTO DE MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA

Las miocardiopatías son enfermedades del músculo cardiaco en las que se producen alteraciones en la estructura y la función del miocardio en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión, valvulopatías o cardiopatías congénitas que expliquen dichas anomalías. Entre las miocardiopatías, la miocardiopatía dilatada (MCD) se define por la presencia de dilatación y disfunción sistólica que afecta al ventrículo izquierdo o a

Lorenzo Monserrat recibe financiación de una ayuda a la investigación de la Fundación Sanofi-Aventis.

Correspondencia: Dr. L. Monserrat Iglesias.
Servicio de Cardiología. CHU Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: lorenzo_monserrat@canalejo.org

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico.
 ARN: ácido ribonucleico.
 CK: creatinasa.
 DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho.
 ECG: electrocardiograma.
 MCD: miocardiopatía dilatada.
 MCH: miocardiopatía hipertrófica.

ambos ventrículos^{1,2}. Según estas definiciones, la dilatación y la disfunción sistólica secundaria, por ejemplo, a cardiopatía isquémica no se consideraría estrictamente como una miocardiopatía, pero en la práctica, el término *miocardiopatía dilatada* se usa también en estos casos, y se suele utilizar el término *miocardiopatía dilatada idiopática* para definir la MCD primaria. Es importante recordar que el adjetivo *idiopática* es, en realidad, un reflejo de nuestra incapacidad para llegar a un diagnóstico etiológico. En la actualidad, el progreso en el conocimiento de las causas de esta enfermedad y los métodos de diagnóstico, incluidas las técnicas de imagen, el diagnóstico genético y la biología molecular, hace que cada día sea posible identificar en más pacientes las causas específicas de la MCD, por lo que la denominación *idiopática* debería tener, progresivamente, un uso más restringido. Es importante que los médicos que tratan a pacientes con MCD se impliquen en la búsqueda de las causas específicas de la enfermedad, ya que la identificación de la etiología (el diagnóstico preciso) es imprescindible para una buena estratificación pronóstica y un correcto abordaje terapéutico, además de tener implicaciones que van más allá del propio paciente, como veremos más adelante.

LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA ES CON FRECUENCIA UNA ENFERMEDAD FAMILIAR DE CAUSA GENÉTICA

La asociación familiar de la MCD primaria ha sido demostrada en múltiples estudios, y aunque en teoría podría deberse tanto a la presencia de factores genéticos como ambientales comunes a una misma familia, todos los indicios indican que la MCD familiar implica casi siempre la presencia de una causa genética²⁻¹¹. Según los trabajos más recientes, en los que se ha realizado un estudio sistemático de los familiares de pacientes con diagnóstico de MCD idiopática, entre un 25 y un 50% de los casos tienen una presentación familiar²⁻¹¹. En todo caso, estas cifras casi con seguridad infraestiman la prevalencia real de la enfermedad familiar. En los casos con mutaciones de novo, la naturaleza familiar de la enfermedad no se pondrá de manifiesto hasta al menos la siguiente generación. En casos

con herencia recesiva es difícil identificar la naturaleza familiar y genética de la enfermedad, salvo cuando se determina la causa genética específica o cuando hay antecedentes de consanguinidad que hacen sospecharla. Incluso en casos con herencia dominante, el estudio familiar suele centrarse en los descendientes de los sujetos afectados, niños o adultos jóvenes, que pueden ser portadores sanos de la mutación y desarrollar la enfermedad más adelante. En estos casos es importante tener un alto índice de sospecha ante alteraciones aparentemente inocentes, como una ligera dilatación del ventrículo izquierdo, una disminución leve de la función sistólica, alteraciones electrocardiográficas o concentraciones elevadas de creatinasa (CK)^{2,9}. Concretamente, cuando se realiza el estudio ecocardiográfico de familiares de pacientes con MCD se deben tener en cuenta la edad, el sexo, la talla y el peso del paciente, y calcular la diferencia entre el diámetro obtenido y el previsto en función de las características del individuo. El diámetro diastólico previsto se puede estimar mediante la fórmula de Henry (diámetro previsto = 45,3 [superficie corporal]^{1/3} - 0,03 [edad] - 7,2)^{2,12}. Mahon et al¹³ mostraron que un 10% de los familiares de pacientes con MCD que presentaban un diámetro telediastólico superior al 112% del previsto con función sistólica normal, o que tenían disfunción sistólica ligera con un diámetro normal, evolucionó a MCD en un seguimiento de 5 años¹³. Es importante recordar que el reconocimiento de la naturaleza familiar de la enfermedad a veces se obtiene cuando se estudia de forma sistemática no sólo a los hermanos y descendientes de los casos índice, sino también a sus padres y abuelos, que pueden presentar manifestaciones más leves o más tardías de la enfermedad. Por último, la MCD familiar también puede estar presente en casos que aparentemente tienen otra causa. Como ejemplo, nosotros hemos identificado MCD familiar en pacientes con diagnóstico previo de MCD etílica, hipertensiva, por miocarditis o periparto⁹. Estos casos pueden ser coincidencias de dos enfermedades concurrentes, pero muy probablemente lo que ocurre es que el alcohol, la hipertensión u otros factores actúan como desencadenantes de la dilatación y la disfunción sistólica en sujetos genéticamente predisuestos^{2,14}.

ESTRATEGIAS HABITUALES EN LA IDENTIFICACIÓN DE LAS CAUSAS GENÉTICAS DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR, UNA ENFERMEDAD GENÉTICAMENTE HETEROGÉNEA

Las causas genéticas de la MCD familiar son múltiples (tabla 1). La primera prueba de esta heterogeneidad genética es la existencia de diferentes patrones de herencia asociados con la MCD familiar. El patrón observado con más frecuencia es el autosómico domi-

TABLA 1. Genes con mutaciones asociadas al desarrollo de miocardiopatía dilatada familiar; función propuesta para las proteínas correspondientes y fenotipos relacionados

Gen	Proteína	Localización celular cardiaca	Función propuesta	Fenotipos asociados	Referencias bibliográficas
<i>LMNA</i>	Lamina A/C	Membrana interna núcleo	Mantenimiento estructura nuclear, regulación transcripción	Distrofia Emery-Dreifuss AD Distrofia cinturas MCD con trastornos conducción LVNC Progeria Hutchinson-Gilford Lipodistrofia familiar tipo 2 Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1 Displasia mandibuloacral	38-50, 87-93, 106,107
<i>TMPO</i>	Timopoiatina o LAP2	Asociada a la lámina A/C en membrana nuclear	Organización nuclear, ¿regulación transcripción?	MCD	37
<i>MYH7</i>	Cadena pesada de la betamiosina	Sarcómero	Contracción miocárdica	MCH MCD	24,26,31, 32,87
<i>MYBPC3</i>	Proteína C de unión a la miosina	Sarcómero	Regulación contracción y mantenimiento estructura sarcómero	MCH MCD	26,27,87
<i>TNNC1</i>	Troponina C	Sarcómero	Regulación contracción	MCH MCD	28,87
<i>TNNI3</i>	Troponina I	Sarcómero	Regulación contracción	MCH MCD MCR	29,87
<i>TNNT2</i>	Troponina T	Sarcómero	Regulación contracción	MCH MCD	24,25,28, 30,32,87
<i>ACTC</i>	α -actina cardiaca	Sarcómero	Contracción miocárdica. Transmisión fuerza	MCH MCD	19,86,87
<i>TPM1</i>	α -tropomiosina	Sarcómero	Regulación contracción	MCH MCD	34,87
<i>MYH6</i>	Cadena pesada de la alfamiosina	Sarcómero	Contracción miocárdica	MCH MCD	33
<i>TTN</i>	Titina	Sarcómero-línea Z	Sostén aparato contráctil, sensor distensión	MCH MCD	23,57,58
<i>ACTN2</i>	α -actinina	Disco Z	Sensores distensión, anclaje sarcómero	MCD	53
<i>CSRP3</i>	Proteína LIM cardiaca	Disco Z	Anclaje sarcómero, sensor distensión	MCD MCH	53,54
<i>LDB3</i>	Cypher-ZASP	Disco Z	Anclaje sarcómero, sensor distensión	MCD LVNC	55,56,98
<i>CRYAB</i>	α - β -crystallin	Interacciona con titina	¿Anclaje?	MCD MCR Miopatía esquelética	62
<i>TCAP</i>	Teletonina	Interacciona con titina	Anclaje sarcómero, sensor distensión	MCD MCH Distrofia cinturas	51
<i>VCL</i>	Vinculina-metavinculina	Uniones intercelulares-discos intercalares	Anclaje filamentos finos y unión intercelular	MCD MCH	59-61
<i>DMD</i>	Distrofina	Unión citoesqueleto-sarcolema	Anclaje citoesqueleto, transmisión fuerza	Duchenne/Becker MCD	74-80

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 1. Genes con mutaciones asociadas al desarrollo de miocardiopatía dilatada familiar; función propuesta para las proteínas correspondientes y fenotipos relacionados (continuación)

Gen	Proteína	Localización celular cardiaca	Función propuesta	Fenotipos asociados	Referencias bibliográficas
<i>SGCD</i>	Delta sarcoglicano	Complejo asociado a distrofina	Anclaje citoesqueleto-matriz extracelular	Distofia de cinturas MCD	35,36
<i>DES</i>	Desmina	Citoesqueleto	Unión discos Z entre sí y con sarcolema	Miopatía esquelética MCR MCD Defectos conducción	52,94,95
<i>DSP</i>	Desmoplaquina	Desmosomas	Unión intercelular	Queratoderma palmoplantar Enfermedad Naxos DAVD MCD	69,70
<i>ABCC9</i>	Subunidad SUR2A del canal de potasio sensible al ATP	Canal de potasio en membrana celular	Sensado y ajuste al estado metabólico celular	MCD	63
<i>PLN</i>	Fosfolamban	Retículo sarcoplásmico	Regula función SERCA2a (recaptación calcio)	MCD MCH	66-68,109
<i>SCN5A</i>	Canal de sodio cardiaco	Membrana celular	Despolarización-repolarización celular	Síndrome de Brugada QT largo tipo 3 Bloqueos conducción Síndrome seno enfermo Fibrilación ventricular idiopática MCD	64,65,87
<i>TAZ (G4.5)</i>	Taffazina	Desconocida	Desconocida	Síndrome de Barth MCD LVNC Fibroelastosis endocárdica	71-73
Mitocondriales	Múltiples proteínas	Mitocondria	Generación de energía para metabolismo celular	Múltiples (v. texto)	81-85,96

AD: autosómico dominante; DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho; LVNC: miocardiopatía no compactada; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCR: miocardiopatía restrictiva.

nante, pero hay familias con herencia autosómica recesiva, ligada a X (los varones presentan la enfermedad y todas sus hijas son portadoras sanas), o con herencia matrilineal (sólo las mujeres transmiten la enfermedad)^{2,9,11,15}. La segunda prueba de la heterogeneidad genética de la MCD familiar la proporcionaron los estudios mediante análisis de ligamiento. En estos estudios se analiza, en familias grandes con un número suficiente de sujetos afectados y sanos en varias generaciones, la relación entre la herencia de marcadores genéticos polimórficos (que presentan variación frecuente en la población) distribuidos a lo largo del genoma y la presencia de la enfermedad, con lo que es posible localizar la región cromosómica en la que reside la mutación causante. Mediante estos estudios se han identificado diferentes *loci* asociados con la MCD familiar^{2,16-23}. El paso siguiente consiste en intentar identificar dentro de estas regiones el gen y la mutación causantes. Pero no es frecuente que se disponga de familias con un número suficiente de afectados y sanos

para realizar análisis de ligamiento o para llegar a sus últimas consecuencias. En estos casos, para identificar la causa genética de la enfermedad se recurre a la estrategia del estudio de los genes candidatos. Consiste en el análisis directo de los genes que se cree que podrían estar relacionados con la enfermedad, incluidos los genes previamente asociados con la MCD en estudios en humanos y animales, genes que codifican proteínas que intervienen en vías de señalización o metabólicas relacionadas con la fisiopatología de la MCD, o genes que se identifican dentro de *loci* previamente implicados en la MCD. Cuando mediante estas técnicas llegamos a detectar una variante genética sospechosa en uno o varios sujetos afectados, se necesitan ciertos requisitos para que podamos considerarla como una mutación causal: esta mutación debe estar ausente en la población normal, debe cosegregarse con la enfermedad en la familia del sujeto o sujetos afectados, debe afectar a regiones o aminoácidos conservados en la escala filogenética y, si es posible, el efecto de la

mutación debe confirmarse en modelos celulares o animales y en otras familias. Aunque no siempre es posible cumplir todos estos requisitos, su existencia sirve para evaluar el grado de certeza de la asociación de un determinado genotipo con la enfermedad. Mediante estas técnicas, se han descrito mutaciones causantes de MCD familiar en un número importante de genes implicados en diferentes funciones celulares que resumimos en la tabla 1²⁴⁻⁸⁶.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR

El interés de los clínicos en la genética de las miocardiopatías, y en concreto en la MCD familiar, estriba en su posible utilidad en el diagnóstico, la valoración pronóstica y la elección del tratamiento. El camino de la genética desde la investigación básica a la utilización clínica se ha de recorrer mediante una serie de pasos que llevan desde la identificación del gen y la mutación causal en una familia o un paciente concreto, hasta el conocimiento de las consecuencias clínicas de las diferentes mutaciones en cualquier portador. La identificación de una mutación no tendrá utilidad práctica si no se realiza una buena caracterización clínica de los afectados y un estudio familiar completo. Por otra parte, el tratamiento clínico de los pacientes con MCD debería incluir siempre el estudio familiar y en los próximos años se deben implementar mecanismos para llegar a un diagnóstico etiológico en el mayor número de pacientes posible, incluido el diagnóstico genético. La elaboración de un árbol familiar, la recogida de muestras para el estudio genético (previo consentimiento informado) y su análisis adecuado deben convertirse en procedimientos sistemáticos en los pacientes con MCD. Frecuentemente, los familiares de pacientes con miocardiopatías o muerte súbita acudieron para la realización de un estudio genético después de que hubieran fallecido varios miembros afectados de la familia, sin que se recogiera ninguna muestra; la posibilidad de identificar la causa de la enfermedad es limitada en estas familias, ya que el estudio genético debe centrarse en los sujetos que con certeza tienen la enfermedad. En este sentido, los estudios genéticos en pacientes con MCD deben ser considerados tan importantes como la realización de autopsias, fundamentales en el progreso del conocimiento médico y un criterio de calidad en la asistencia. Pero, además, el estudio genético puede proporcionar datos importantes para el tratamiento del paciente en el que se llega a un diagnóstico. Para que esto sea así, necesitamos información clínica precisa y abundante de muchos portadores de diferentes familias con cada una de las mutaciones identificadas. Este objetivo es difícil de cumplir si no se publican datos sobre mutaciones que hayan sido descritas previamente, y si las publicaciones se limitan a presentar series de casos con diferen-

tes mutaciones sin una caracterización fenotípica detallada. Necesitamos una mayor investigación, generalizar el diagnóstico genético y la creación de registros que incluyan datos genéticos y clínicos. De todos modos, hay suficiente información para que podamos percibir los beneficios de una estrategia sistemática de diagnóstico genético apoyada por una buena caracterización fenotípica. En este camino bidireccional que une genotipo y fenotipo, con los conocimientos disponibles hasta el momento, pueden darse diversas situaciones que comentamos a continuación.

Algunos fenotipos orientan en la identificación de causas genéticas específicas (del fenotipo al genotipo)

Entre las limitaciones del diagnóstico genético en la MCD destaca el gran número de genes susceptibles de estudio, cada uno de los cuales es causante de un número limitado de casos. Con la tecnología actual, el coste de un estudio sistemático de todos los posibles genes candidatos en cada paciente es inviable. Por ello, la identificación de marcadores fenotípicos que nos orienten en el estudio genético es importante. El estudio genético es mucho más rentable cuando se orienta en función de marcadores como los que se presentan a continuación.

Miocardiopatía dilatada con trastornos de la conducción

Los trastornos de conducción, incluidos los diversos grados de bloqueo auriculoventricular y bloqueos de rama son relativamente frecuentes en formas avanzadas de MCD. Estudios recientes demuestran que la presencia de alteraciones de la conducción en pacientes con MCD, especialmente cuando ésta tiene presentación familiar, debe hacernos sospechar el diagnóstico de MCD secundaria a mutaciones en el gen de la lamina A/C (LMNA)^{38-50,87}. Aproximadamente un 30% de los pacientes con MCD familiar con antecedentes personales o familiares de trastornos de la conducción presenta mutaciones en este gen. En estas familias, los trastornos de la conducción pueden preceder en años al desarrollo de dilatación y disfunción sistólica. Hay también una elevada incidencia de arritmias supraventriculares y ventriculares. Es importante el diagnóstico etiológico en estos casos porque se ha comprobado que la MCD por mutaciones en este gen se asocia con una elevada incidencia de muerte súbita, que puede aparecer incluso en portadores asintomáticos con dilatación ventricular y disfunción sistólica ligeras. Más de un 20% de los portadores descritos de mutaciones en este gen presenta muerte súbita precoz^{38-50,87}. Creemos importante resaltar que, aunque la presencia de alteraciones de la conducción debe hacer sospechar este diagnóstico, las mutaciones en este gen también

pueden producir MCD sin alteraciones de la conducción con una elevada incidencia de muerte súbita familiar⁴⁸. En familias con estas mutaciones, hemos observado que la disminución progresiva de voltaje en el electrocardiograma (ECG) puede ser también una característica indicativa de estas mutaciones y un indicador de la progresión de la enfermedad⁴⁸. Por la elevada prevalencia de mutaciones en este gen en presencia de MCD con trastornos de la conducción, se ha señalado que el estudio del gen de la lamina A/C debería realizarse de manera sistemática en este tipo de pacientes⁸⁷, sin olvidar que las mutaciones en este gen se asocian también con otros fenotipos, incluidas la miocardiopatía no compactada, la MCD con diversos grados de miopatía esquelética, la forma autosómica dominante de la enfermedad de Emery-Dreifuss (distrofia muscular con contracturas precoces, debilidad y atrofia muscular progresiva y miocardiopatía dilatada con trastornos de conducción), distrofia de cinturas, lipodistrofia parcial familiar, neuropatía axonal de Charcot-Marie-Tooth tipo 2, displasia mandibuloacral o el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford^{48,88-93}.

Los trastornos de la conducción también son frecuentes en miocardiopatías secundarias a mutaciones en otros genes. Diversas mutaciones en el gen de la desmina (DES), que es un filamento intermedio implicado en el mantenimiento del citoesqueleto celular, se han asociado con el desarrollo de miocardiopatías con trastornos de la conducción, arritmias y muerte súbita. Estos pacientes suelen presentar miopatía esquelética con depósitos intracelulares eosinofílicos, de aspecto granulofilamentoso en el microscopio electrónico. La herencia es autosómica dominante o recesiva. Habitualmente, la miocardiopatía es de tipo restrictivo, pero se han descrito casos con miocardiopatía dilatada, incluso sin miopatía esquelética^{52,94}. De todos modos, la prevalencia de mutaciones en el gen de la desmina en pacientes con MCD es muy baja⁹⁵.

En los últimos 2 años, estudios realizados mediante análisis de ligamiento han llevado a la identificación en varias familias de mutaciones en el canal de sodio cardiaco (SCN5A) como causa de MCD asociada con trastornos de la conducción y elevada incidencia de arritmias supraventriculares. Esta asociación se ha confirmado mediante el estudio de este gen en cohortes de pacientes con MCD. Es bien conocida la relación entre mutaciones en este gen y el síndrome de Brugada (un 30% de los pacientes con este síndrome tiene mutaciones en SCN5A), con el síndrome de QT largo de tipo 3 (LQT3) y con trastornos de la conducción^{64,65,87}.

Miocardiopatía asociada con miopatía esquelética o distrofia muscular

La MCD forma parte de la expresión clínica de diferentes miopatías esqueléticas, incluidas, entre las más

frecuentes, las enfermedades de Duchenne y Becker, secundarias a mutaciones en el gen de la distrofina, con herencia recesiva ligada a X, las distrofias de cinturas o la enfermedad de Emery-Dreifuss^{38-41,74-80}. En muchos de estos casos, el diagnóstico de miocardiopatía es posterior al diagnóstico de la miopatía esquelética, pero no siempre es así. El estudio sistemático de cohortes de pacientes con MCD muestra que hay un subgrupo relevante de pacientes con MCD que presenta miopatía esquelética subclínica. Por ello, es importante no olvidar en el estudio de pacientes con MCD idiopática la realización de una valoración de la musculatura esquelética y neurológica que incluya como mínimo una buena anamnesis personal y familiar, una exploración física y la determinación de las concentraciones de CK. Los principales genes que han sido implicados en la MCD asociada a miopatía esquelética son los de la distrofina y las proteínas del complejo asociado con la distrofina (sarcoglicanos), lamina A/C y desmina^{35-41,52,74-80}. La miopatía esquelética también es frecuente en pacientes con MCD asociada con enfermedades mitocondriales. De nuevo, es importante recordar que las mutaciones en estos genes también pueden ser causa de MCD sin miopatía esquelética^{71-73,81-85}.

Miocardiopatía dilatada asociada con trastornos del sistema nervioso central o enfermedad multisistémica

La presencia de trastornos del sistema nervioso central y de enfermedad multisistémica orientan también hacia el diagnóstico de enfermedad mitocondrial^{71-73,81-85}. Estas enfermedades pueden ser secundarias a mutaciones en el ADN mitocondrial, que en general afectan a la fosforilación oxidativa, con herencia matrilineal. Entre éstas se han descrito delecciones múltiples y mutaciones puntuales en genes de ARN transferente, ARN ribosomal, del citocromo B, la coenzima I, II, III y ND5. Las enfermedades mitocondriales pueden ser también debidas a mutaciones en ADN nuclear implicado en la codificación de proteínas mitocondriales, incluidas las proteínas transportadoras, como la translocasa de la carnitina-acilcarnitina y las proteínas implicadas en la betaoxidación de los ácidos grasos o la fosforilación oxidativa. En estos casos, la herencia no sigue un patrón matrilineal. Entre los síndromes asociados con defectos mitocondriales, que ilustran la variedad de fenotipos que se pueden encontrar en estas enfermedades junto con la miocardiopatía (en ocasiones MCD y en otras miocardiopatía hipertrófica), podemos señalar el síndrome de Leigh (oftalmoplejía, debilidad, retraso en el desarrollo, necrosis de ganglios basales), MELAS (miopatía esquelética, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares), MERRF (epilepsia mioclónica y desorganización de fibras rojas), la ataxia de Friedreich (ataxia, miocar-

diopatía hipertrófica) o el síndrome de Barth (neutropenia recurrente de inicio neonatal, retraso del crecimiento, MCD o miocardiopatía no compactada, de herencia ligada al sexo). Es muy interesante para profundizar en este tema la revisión de Marín-García et al publicada en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁹⁶.

Miocardiopatía dilatada con hipertrabeculación del ventrículo izquierdo o miocardiopatía no compactada

La miocardiopatía por falta de compactación del ventrículo izquierdo se define como una miocardiopatía primaria caracterizada por la presencia de trabeculaciones prominentes y recesos intertrabeculares profundos en el ventrículo izquierdo, que se considera debida a una detención en el proceso embriológico de compactación miocárdica^{97,98}. En los pacientes con miocardiopatía no compactada es frecuente la evolución hacia una dilatación y disfunción sistólica progresivas del ventrículo izquierdo, y un porcentaje importante de los pacientes con este diagnóstico procede de consultas de MCD o trasplante cardíaco^{97,98}. Aunque se han hecho muchos esfuerzos para establecer criterios diagnósticos que permitan realizar un diagnóstico diferencial preciso de esta enfermedad, no está claro si la miocardiopatía no compactada debe ser considerada como una enfermedad independiente o más bien como una variante morfológica de otras miocardiopatías⁹⁹⁻¹⁰⁵. Según los criterios diagnósticos que se han propuesto, podemos diagnosticar miocardiopatía no compactada en pacientes que previamente habrían sido diagnosticados de miocardiopatía dilatada, hipertrófica o restrictiva, y en una misma familia pueden identificarse individuos que, según los hallazgos morfológicos, reciben diagnósticos diferentes a pesar de tener la misma mutación causal. No es raro identificar en pacientes con MCD la presencia de trabeculación abundante y marcada que no siempre cumple criterios estrictos para el diagnóstico de falta de compactación, y en ocasiones, el estudio familiar permite identificar a familiares que sí cumplen estos criterios. Por ello, en aquellos casos de MCD con trabeculación marcada debemos considerar la posibilidad de que haya mutaciones en alguno de los genes previamente asociados con la miocardiopatía no compactada: G4.5 (codifica la proteína taffazina, asociada con el síndrome de Barth y con fibroelastosis endocárdica), genes de proteínas citoesqueléticas como la α -distrobrevina y la distrofina, Cypher-ZASP (que codifica una proteína de la línea Z) o la lamina A/C^{48,55,72,73,97,98}. Hay que destacar que todos estos genes han sido asociados también con el desarrollo de MCD familiar sin diagnóstico de miocardiopatía no compactada.

Miocardiopatía dilatada con elevada incidencia de muerte súbita familiar

La muerte súbita forma parte de la historia natural de cualquier forma de MCD, pero en determinadas familias tiene una incidencia especialmente elevada. En estos casos se ha descrito una mayor frecuencia de mutaciones en los genes de la lamina A/C y las troponinas, por lo que debemos tomarlos en consideración como primera posibilidad etiológica^{28,87,106,107}. De todos modos, el pronóstico quizás no dependa tanto del gen afectado como de la mutación particular dentro de un determinado gen, ya que mutaciones distintas en un mismo gen tienen efectos muy diferentes sobre la síntesis y la función de la proteína afectada.

Miocardiopatía con afectación importante de ventrículo derecho

En la MCD de origen isquémico, hipertensivo o valvular, el ventrículo derecho puede mantener unas dimensiones y una función normales hasta fases avanzadas de la enfermedad; sin embargo, en la MCD primaria, el ventrículo derecho con frecuencia desarrolla alteraciones de forma paralela al ventrículo izquierdo. Por otra parte, hay una miocardiopatía primaria, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), en la que la afectación predominante es la de esta cavidad. Pero también en la DAVD la afectación del ventrículo izquierdo es frecuente. Por ello, no es raro que haya casos con un fenotipo intermedio entre ambas enfermedades, que se hayan descrito familias en las que coexisten ambos fenotipos, y que mutaciones en genes previamente asociados con la DAVD se relacionen también con el desarrollo de MCD familiar. En concreto, se han descrito como causa de MCD mutaciones en el gen de la desmoplakina, que es la proteína más abundante de los desmosomas. El síndrome o enfermedad de Naxos (DAVD, queratoderma palmo-plantar epidermolítico y cabello lanoso) es producido por mutaciones en este gen con herencia autosómica recesiva. Varias mutaciones en este gen han sido implicadas en formas no sindrómicas de DAVD^{69,70}.

Miocardiopatía dilatada y hemocromatosis hereditaria

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad de causa genética, con herencia autosómica recesiva, en la que se produce un aumento de la absorción de hierro con acumulación anormal en diferentes órganos, incluido el corazón. En éste, la hemocromatosis suele manifestarse como una miocardiopatía restrictiva, pero se discute la posibilidad de que mutaciones en el gen *HFE* (C282Y, H63D, S65C) puedan estar implicadas en la patogenia de la MCD. Se debe considerar esta posibilidad diagnóstica en pacientes con miocardiopa-

tía asociada a cirrosis, diabetes mellitus, hiperpigmentación cutánea («diabetes bronceada»), artritis e hipogonadismo. De todos modos, los indicios sobre la implicación de mutaciones en este gen en la MCD idiopática son limitados¹⁰⁸.

Mutaciones en un mismo gen o incluso una misma mutación pueden asociarse con diferentes fenotipos

Múltiples datos proporcionados por el estudio genético de las miocardiopatías primarias demuestran que el concepto de «un gen-una proteína-una enfermedad» es erróneo. Hemos expuesto previamente algunos ejemplos, pero no se trata de casos aislados. En la tabla 1 se enumeran diferentes fenotipos asociados con mutaciones en un mismo gen. Esta variabilidad en la expresión fenotípica de mutaciones en un mismo gen es muy evidente en el caso de los genes que codifican proteínas sarcoméricas. Cuando hablamos de mutaciones en genes del sarcómero casi siempre pensamos en la miocardiopatía hipertrófica, pero se han descrito mutaciones asociadas con la MCD familiar en casi todos los genes sarcoméricos²³⁻³³. El primer gen en el que se comprobó este hecho fue el gen de la α -actina cardiaca, y se postuló que las mutaciones implicadas en la generación de fuerza contráctil producirían fenotipos de MCH, mientras que las mutaciones asociadas con la transmisión de fuerza producirían MCD, del mismo modo que lo hacen las mutaciones en proteínas citoesqueléticas³³. Aunque esta hipótesis puede ser cierta, no explica todas las situaciones. Las troponinas, el fosfolamban o el gen *ABCC9* que codifica la subunidad reguladora SUR2A del canal de potasio sensible al ATP, no intervienen en la transmisión de fuerza y hay mutaciones en estos genes que producen MCD^{27-30,63,66,68,109}. Mientras, mutaciones en genes que codifican proteínas cuya función parece predominantemente estructural, de transmisión de fuerza, o en el sentido de la tensión de la célula, como son la titina y las proteínas de los discos Z (*T-cap/teletonin*, *meta-vinculin*, MLP), no sólo producen MCD, sino también miocardiopatía hipertrófica^{51,58,61}. Incluso una misma mutación en un mismo gen puede resultar en diferentes fenotipos, lo que con toda seguridad depende de la influencia de otros factores genéticos y ambientales. Esta heterogeneidad en la expresión de mutaciones en un mismo gen establece una dificultad a la hora de clasificar las miocardiopatías desde un punto de vista genético, ya que las correlaciones entre genotipo y fenotipo no son simples. Pero esto no implica que la genética no sea necesaria para clasificar, conocer y tratar mejor estos problemas. Podemos establecer una analogía con las enfermedades infecciosas. Una endocarditis (o una miocardiopatía), con una presentación clínica similar puede tener múltiples causas. Aunque no todos los pacientes con un mismo germen (o muta-

ción) van a tener idéntica evolución, el pronóstico depende claramente de la etiología. Un mismo germen (o gen, o mutación) puede producir enfermedades completamente diferentes. Es necesario recoger datos de un cierto número de pacientes afectados por un germen (o por una mutación) para poder establecer el espectro de sus manifestaciones clínicas, su historia natural, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Abordaje práctico del estudio genético de la miocardiopatía dilatada

Hemos visto que la genética puede ser útil en el diagnóstico y la valoración pronóstica en pacientes con MCD. El diagnóstico precoz de los portadores nos permite tomar medidas que pueden frenar o retrasar el desarrollo de la enfermedad, como la utilización de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueadores beta o evitar el consumo de alcohol. La genética ayuda en la toma de decisiones, por ejemplo, en casos donde se identifican mutaciones con alto riesgo de muerte súbita. Se ha discutido mucho sobre las indicaciones de implante de desfibriladores en pacientes con MCD no isquémica. Las guías de actuación intentan definir criterios aplicables a todos los pacientes, pero la genética demuestra que la MCD idiopática es una enfermedad muy heterogénea. Creemos que es muy importante, a la hora de valorar el riesgo de muerte súbita de un paciente con MCD, tener en cuenta los antecedentes familiares y la presencia de mutaciones causales de alto riesgo, como muchas de las que aparecen en el gen de la lamina A/C. La identificación de mutaciones en este gen debe hacer también que prestemos más atención a la posible aparición de trastornos severos de la conducción, que también producen morbimortalidad en estos pacientes. En otros genes no hay tanta información sobre las implicaciones pronósticas y terapéuticas de las mutaciones. Esto es debido en gran parte a que se han dedicado pocos esfuerzos a este tipo de estudios. El diagnóstico genético en la MCD no es una práctica habitual: por una parte, el conocimiento sobre la utilidad de la genética en esta enfermedad es limitado; por otra, los estudios genéticos se ven dificultados por la gran cantidad de causas posibles y la rentabilidad limitada del estudio de genes concretos. Las técnicas de cribado que se han utilizado hasta ahora son costosas (en tiempo y dinero) y se han mantenido en el ámbito de la investigación. La difusión de los resultados de estos estudios también es difícil. En muchas de las publicaciones sobre genética de estas enfermedades, el énfasis se pone en aspectos básicos, con mensajes que los investigadores básicos comprenden muy bien, pero que resultan demasiado complejos y alejados para el interés práctico de los clínicos. Para resolver esta situación es necesaria la cooperación de investigadores básicos y clínicos, la creación de registros y bases de

datos que incluyan genotipo y fenotipo, y la utilización de las nuevas herramientas que el avance tecnológico pone a nuestra disposición. La utilidad práctica de la genética es ya una realidad en las miocardiopatías y hemos de hacer un esfuerzo para que nuestros pacientes se beneficien de estos avances del conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.
- Mestroni L, Baisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 1999;20:93-102.
- Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992;326:77-82.
- Keeling PJ, Gang Y, Smith G, Seo H, Bent SE, Murday V, et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J*. 1995;73:417-21.
- McKenna C, Codd M, McCann H, Sugrue D. Idiopathic dilated cardiomyopathy: familial prevalence and HLA distribution. *Heart*. 1997;77:549-52.
- Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kubler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:186-94.
- Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, 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.
- Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miocic S, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:181-90.
- Monserrat L, Hermida H, Bouzas B, Mosquera I, Mahon N, Peiteiro J, et al. Miocardiopatía dilatada familiar en pacientes trasplantados por miocardiopatía dilatada idiopática. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:725-32.
- Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA, Olson TM, Atkinson EJ, Olsowd CL, et al. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up. *Heart*. 2003;89:757-61.
- Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:969-81.
- Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation*. 1980;62:1054-61.
- Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:108-15.
- Castro-Beiras A, Monserrat L, Hermida M. Miocardiopatía dilatada familiar: situación actual y beneficios clínicos de la investigación básica. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56 Supl 1:7-12.
- Pathak SK, Kukreja PRC, Hess M. Molecular pathology of dilated cardiomyopathies. *Curr Probl Cardiol*. 1996;21:103-44.
- Mestroni L, Milasin J, Vatta M, Pinamonti B, Sinagra B, Rocco C, et al. Genetic factors in dilated cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996;89:15-20.
- Arbustini E, Morbinini P, Pilotto A, Gavazzi A, Tavazzi L. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J*. 2000;21:1825-32.
- Arbustini E, Diegoli M, Morbini P, Dal Bello B, Banchieri N, Pilotto A, et al. Prevalence and characteristics of dystrophin defects in adult male patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1760-8.
- Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science*. 1998;280:750-2.
- Siu BL, Niimura H, Osborne JA, Fatkin D, MacRae C, Solomon S, et al. Familial dilated cardiomyopathy locus maps to chromosome 2q31. *Circulation*. 1999;99:1022-6.
- Ellinor PT, Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, Shin JT, Toppel A, et al. A novel locus for dilated cardiomyopathy, diffuse myocardial fibrosis, and sudden death on chromosome 10q25-26. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:106-11.
- Schonberger J, Kuhler L, Martins E, Lindner TH, Silva-Cardoso J, Zimmer M. A novel locus for autosomal-dominant dilated cardiomyopathy maps to chromosome 7q22.3-31.1. *Hum Genet*. 2005;118:451-7.
- Gerull B, Gramlich M, Atherton J, McNabb M, Trombitas K, Sasse-Klaassen S, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2002;30:201-4.
- Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;2:103-4.
- Li D, Czernuszewicz GZ, González O, Tapscott T, Karibe A, Durand JB, et al. Novel cardiac troponin T mutations as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2188-93.
- Daehmlow S, Erdmann J, Knueppel T, Gille G, Froemmel C, Hummel M, et al. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298:116-20.
- Konno T, Shimizu M, Ino H, Matsuyama T, Yamaguchi M, Terai H, et al. A novel missense mutation in the myosin binding protein-C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:781-6.
- Mogensen J, Murphy RT, Shaw T, Bahla A, Redwood C, Watkins H, et al. Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2033-40.
- Murphy RT, Mogensen J, Shaw A, Kubo T, Hughes S, McKenna WJ. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363:371-2.
- Stefanelli CB, Rosenthal A, Borisov AB, Ensing GJ, Russell MW. Novel troponin T mutation in familial dilated cardiomyopathy with gender-dependant severity. *Mol Genet Metab*. 2004;83:188-96.
- Karkkainen S, Helio T, Jaaskelainen P, Miettinen R, Tuomainen P, Ylitalo K, et al. Two novel mutations in the beta-myosin heavy chain gene associated with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:861-8.
- Illard E, Duboscq-Bidot L, Charron P, Benaiche A, Conraads V, Sylvius N, et al. Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of the beta myosin heavy chain gene. *Eur Heart J*. 2005;26:794-803.
- Carniel E, Taylor MR, Sinagra G, Di Lenarda A, Ku L, Fain PR, et al. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112:54-9.
- Olson TM, Kishimoto NY, Whitby FG, Michels VV. Mutations that alter the surface charge of alpha-tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:723-32.
- Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, Zintz C, Titus J, Muhonen L, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial

- and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2000;106:655-62.
36. Karkkainen S, Miettinen R, Tuomainen P, Karkkainen P, Helio T, Reisell E, et al. A novel mutation, Arg71Thr, in the delta-sarcoglycan gene is associated with dilated cardiomyopathy. *J Mol Med.* 2003;81:795-800.
 37. Taylor MR, Slavov D, Gajewski A, Vlcek S, Ku L, Fain PR, et al. Thymopietin (lamina-associated polypeptide 2) gene mutation associated with dilated cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2005;26:566-74.
 38. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1999;21:285-8.
 39. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. 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;341:1715-24.
 40. Brodsky GL, Muntoni F, Miocic S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation.* 2000;101:473-6.
 41. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, Urtizberea A, Becane HM, Recan D, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol.* 2000;48:170-80.
 42. Genschel J, Bochow B, Kuepferling S, Ewert R, Hetzer R, Lochs H, et al. A R644C mutation within lamin A extends the mutations causing dilated cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2001;17:154.
 43. Jakobs PM, Hanson EL, Crispell KA, Toy W, Keegan H, Schilling K, et al. Novel lamin A/C mutations in two families with dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *J Card Fail.* 2001;7:249-56.
 44. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:981-90.
 45. Hershberger RE, Hanson EL, Jakobs PM, Keegan H, Coates K, Bousman S, et al. A novel lamin A/C mutation in a family with dilated cardiomyopathy, prominent conduction system disease, and need for permanent pacemaker implantation. *Am Heart J.* 2002;144:1081-6.
 46. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:771-80.
 47. Sebillon P, Bouchier C, Bidot LD, Bonne G, Ahamed K, Charron P, et al. Expanding the phenotype of LMNA mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequences of these mutations. *J Med Genet.* 2003;40:560-7.
 48. Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol.* 2004;94:50-4.
 49. Karkkainen S, Helio T, Miettinen R, Tuomainen P, Peltola P, Rummukainen J, et al. A novel mutation, Ser143Pro, in the lamin A/C gene is common in Finnish patients with familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2004;25:885-93.
 50. Sylvius N, Bilinska ZT, Veinot JP, Fidzianska A, Bolongo PM, Poon S, et al. In vivo and in vitro examination of the functional significances of novel lamin gene mutations in heart failure patients. *J Med Genet.* 2005;42:639-47.
 51. Hayashi T, Arimura T, Itoh-Satoh M, Ueda K, Hohda S, Inagaki N, et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2192-201.
 52. Li D, Tapscoft T, González O, Burch PE, Quinones MA, Zoghbi WA, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;100:461-4.
 53. Mohapatra B, Jiménez S, Lin JH, Bowles KR, Coveler KJ, Marx JG, et al. Mutations in the muscle LIM protein and alpha-actinin 2 genes in dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. *Mol Genet Metab.* 2003;80:207-15.
 54. Knoll R, Hoshijima M, Hoffman HM, Person V, Lorenzen-Schmidt I, Bang ML, et al. The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. *Cell.* 2002;111:943-55.
 55. Vatta M, Mohapatra B, Jiménez S, Sánchez X, Faulkner G, Perles Z, et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2014-27.
 56. Arimura T, Hayashi T, Terada H, Lee SY, Zhou Q, Takahashi M, et al. A Cypher/ZASP mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C. *J Biol Chem.* 2004;279:6746-52.
 57. Itoh-Satoh M, Hayashi T, Nishi H, Koga Y, Arimura T, Koyanagi T, et al. Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291:385-93.
 58. Matsumoto Y, Hayashi T, Inagaki N, Takahashi M, Hiroi S, Nakamura T, et al. Functional analysis of titin/connectin N2-B mutations found in cardiomyopathy. *J Muscle Res Cell Motil.* 2005;26:367-74.
 59. Olson TM, Illenberger S, Kishimoto NY, Huttelmaier S, Keating MT, Jockusch BM. Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;105:431-7.
 60. Maeda M, Holder E, Lowes B, Valent S, Bies RD. Dilated cardiomyopathy associated with deficiency of the cytoskeletal protein metavinculin. *Circulation.* 1997;95:362-6.
 61. Vasile VC, Will ML, Ommen SR, Edwards WD, Olson TM, Ackerman MJ. Identificación of a metavinculin missense mutation, R975W, associated with both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Metab.* 2006;87:169-74.
 62. Inagaki N, Hayashi T, Arimura T, Koga Y, Takahashi M, Shibata H, et al. Alpha B-crystallin mutation in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;342:379-86.
 63. Bienengraeber M, Olson TM, Selivanov VA, Kathmann EC, O'Cochoin F, Gao F, et al. ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nat Genet.* 2004;36:382-7.
 64. McNair WP, Ku L, Taylor MR, Fain PR, Dao D, Wolfel E, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation.* 2004;110:2163-7.
 65. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA.* 2005;293:447-54.
 66. Schmitt JP, Kamisago M, Asahi M, Li GH, Ahmad F, Mende U, et al. Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by mutations in phospholamban. *Science.* 2003;299:1410-3.
 67. Haghghi K, Kolokathis F, Pater L, Lynch RA, Asahi M, Gramolini AO, et al. Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human. *J Clin Invest.* 2003;111:869-76.
 68. Haghghi K, Kolokathis F, Gramolini AO, Waggoner JR, Pater L, Lynch RA, et al. A mutation in the human phospholamban gene, deleting arginine 14, results in lethal, hereditary cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:1388-93.
 69. Uzumcu A, Norgett EE, Dindar A, Uygener O, Nisli K, Kayseri H, et al. Loss of desmoplakin isoform I causes early onset cardiomyopathy and heart failure in a Naxos-like syndrome. *J Med Genet.* 2006;43:e5.
 70. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2761-6.
 71. Bissler JJ, Tsoras M, Goring HH, Hug P, Chuck G, Tombragel E, et al. Infantile dilated X-linked cardiomyopathy, G4.5 muta-

- tions, altered lipids, and ultrastructural malformations of mitochondria in heart, liver, and skeletal muscle. *Lab Invest.* 2002; 82:335-44.
72. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation.* 2001;103:1256-63.
 73. D'Adamo P, Fassone L, Gedeon A, Janssen EA, Bione S, Bolhuis PA, et al. The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathies. *Am J Hum Genet.* 1997;61:862-7.
 74. Milasin J, Mutoni F, Severini GM, Bartolini L, Vatta M, Krajcinovic M, et al. A point mutation in the 5' splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 1996;5:73-9.
 75. Ortiz-López R, Li H, Su J, Goytia V, Towbin JA. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;95:2434-40.
 76. Ferlini A, Galie N, Merlini L, Sewry C, Branzi A, Muntoni F. A novel Alu-like element rearranged in the dystrophin gene causes a splicing mutation in a family with X-linked dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 1998;63:436-46.
 77. Arbustini E, Diegoli M, Morbini P, Dal Bello B, Banchieri N, Pilotto A, et al. Prevalence and characteristics of dystrophin defects in adult male patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1760-8.
 78. Shimizu M, Ino H, Yasuda T, Fujino N, Uchiyama K, Mabuchi T, et al. Gene mutations in adult Japanese patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2005;69:150-3.
 79. Feng J, Yan J, Buzin CH, Towbin JA, Sommer SS. Mutations in the dystrophin gene are associated with sporadic dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Metab.* 2002;77:119-26.
 80. Feng J, Yan JY, Buzin CH, Sommer SS, Towbin JA. Comprehensive mutation scanning of the dystrophin gene in patients with nonsyndromic X-linked dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1120-4.
 81. Shin WS, Tanaka M, Suzuki J, Hemmi C, Toyo-oka T. A novel homoplasmic mutation in mtDNA with a single evolutionary origin as a risk factor for cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1617-20.
 82. Suomalainen A, Paetau A, Leinonen H, Majander A, Peltonen L, Somer H. Inherited idiopathic dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA. *Lancet.* 1992;340:1319-20.
 83. Bohlega S, Tanji K, Santorelli FM, Hirano M, al-Jishi A, DiMauro S. Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. *Neurology.* 1996;46:1329-34.
 84. Grasso M, Diegoli M, Brega A, Campana C, Tavazzi L, Arbustini E. The mitochondrial DNA mutation T12297C affects a highly conserved nucleotide of tRNA(Leu(CUN)) and is associated with dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9:311-5.
 85. Davey KM, Parboosingh JS, McLeod DR, Chan A, Casey R, Ferreira P, et al. Mutations of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. *J Med Genet.* 2006;43:385-93.
 86. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen A, 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.
 87. Priori SG, Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology: Part I: mendelian diseases: cardiac channelopathies. *Circulation.* 2006;113:1130-5.
 88. Raharjo WH, Enarson P, Sullivan T, Stewart CL, Burke B. Nuclear envelope defects associated with LMNA mutations cause dilated cardiomyopathy and Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Cell Sci.* 2001;114:4447-57.
 89. Muchir A, Bonne G, Van der Kooij AJ, Van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet.* 2000;9:1453-9.
 90. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet.* 2000;24:153-6.
 91. De Sandre Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Med Genet.* 2002;70: 726-36.
 92. Novelli G, Muchir A, Sanguiuolo F, Helbling-Leclerc A, D'Apice MR, Massart C, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Med Genet.* 2002;71:426-31.
 93. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature.* 2003;423: 293-8.
 94. Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, Lee HS, Sivakumar K, Goldfarb LG. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *N Engl J Med.* 2000;342:770-80.
 95. Tesson F, Sylvius N, Pilotto A, Dubosq-Bidot L, Peuchmaurd M, Bouchier C, et al. Epidemiology of desmin and cardiac actin gene mutations in a european population of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2000;21:1817-9.
 96. Marin-García J, Goldenthal MJ. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1293-310.
 97. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation.* 1990;82:507-13.
 98. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:233-40.
 99. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer CH, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86:666-71.
 100. Pantazis AA, Kohli SK, Elliott PM. Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrabeculation: evidence for an overlapping phenotype. *Heart.* 2006;92:349.
 101. Biagini E, Ragni L, Ferlito M, Pasquale F, Lofiego C, Leone O, et al. Different types of cardiomyopathy associated with isolated ventricular noncompaction. *Am J Cardiol.* 2006;98:821-4.
 102. Murphy RT, Thaman R, Gimeno-Blanes J, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2005;26:187-92.
 103. Oechslin EN, Attenhofer CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:493-500.
 104. Varnava AM. Isolated left ventricular non-compaction: a distinct cardiomyopathy? *Heart.* 2001;86:599-600.
 105. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation.* 2006;113:1807-16.
 106. Becane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Ham-

- mouda EH, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1661-6.
107. Van Berlo JH, De Voogt WG, Van der Kooi AJ, Van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med.* 2005;83:79-83.
108. Mahon NG, Coonar AS, Jeffery S, Coccolo F, Akiyu J, Zal B, et al. Haemochromatosis gene mutations in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2000;84:541-7.
109. Medin M, Hermida-Prieto M, Monserrat L, Laredo R, Rodríguez-Rey JC, Fernández X, et al. Mutational screening of phospholamban gene in hypertrophic and dilated cardiomyopathy and functional study of the PLN -42 C>G mutation. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:37-43.