



5031-4. PREVALENCIA DE VARIANTES PATOGENICAS/POSIBLEMENTE PATOGENICAS EN GENES ASOCIADOS A RASOPATIAS EN UNA COHORTE DE INDIVIDUOS CON DIAGNOSTICO DE MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA

Ivonne Johana Cárdenas Reyes, Luis de la Higuera Romero, Almudena Amor Salamanca, María Valverde Gómez, Xusto Fernández Fernández, Soledad García Hernández, Laura Cazón Varela, Marlene Pérez Barbeito, Iria Gómez Díaz, Resalía Peteiro Debén, Anahí Sanluis Verdes, María Sánchez Flores, Paula Reboló Bardanca, Guillermo Alberto Smith Ramos, Juan Pablo Ochoa Folmer y Martín Ortiz Genga

Health in Code, A Coruña.

Resumen

Introducción y objetivos: Las RASopatías son un grupo de enfermedades sindrómicas causadas por variantes patogénicas en genes implicados en la vía RAS-MAPK. A nivel cardiovascular la miocardiopatía hipertrófica (MCH) suele ser uno de los hallazgos más comunes en estos individuos, siendo en algunos casos la primera y/o única manifestación de la enfermedad. El presente estudio pretende evaluar la prevalencia de variantes patogénicas/posiblemente patogénicas en genes de la vía RAS en nuestra cohorte de paciente con MCH.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se evaluó la presencia de variantes asociadas a enfermedad en genes de la vía RAS-MAPK (BRAF, HRAS, KRAS, LZTR1, PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, SOS2, CBL, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PPP1CB, RASA2, RRAS, SHOC2, SPRED1) en pacientes remitidos a nuestro centro para estudio genético con diagnóstico de MCH.

Resultados: Un total de 9.448 probandos consecutivos no relacionados fueron remitidos a nuestro centro para estudio genético con diagnóstico de MCH, de los que 2.663 (28%) tenían variantes claramente asociadas con enfermedad. Dentro de estos últimos identificamos 28 individuos con variantes posiblemente patogénicas/patogénicas en genes de la vía RAS (1,05%). La edad promedio en el momento del estudio en portadores fue de 38 años (rango 1-81 años). En 14 de estos individuos se describen datos sugestivos (pero no concluyentes) de RASopatías, como talla baja, rasgos dismórficos, y discapacidad intelectual, entre otros. PTPN11 fue el gen donde se identificaron con mayor frecuencia variantes patogénicas, seguido por RAF1, HRAS y KRAS. Dos casos correspondían a mosaicismos en genes BRAF y SHOC2, con porcentajes de alelo alternativo de 9% y 17% en sangre periférica. En dos de las familias donde fue posible el estudio en progenitores la variante fue identificada con una presentación *de novo*.

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con miocardiopatía hipertrófica un 1% de los casos son explicados por variantes patogénicas/posiblemente patogénicas en genes de la vía RAS-MAPK, siendo el gen más frecuente PTPN11. En cerca de la mitad de estos probandos no se describen datos sugestivos de RASopatías, lo cual puede generar un diagnóstico tardío de la enfermedad. La evaluación de estos genes debe ser considerada en paneles dirigidos con el fin de aumentar el rendimiento diagnóstico en individuos con este fenotipo.