



12. HISTORIA NATURAL DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA PEDIÁTRICA POR VARIANTES EN MYH7

Fernando de Frutos Seminario¹, Gregory R. Webster², Annette Baas³, Dominic Abrams⁴, Torsten Bloch Rasmussen⁵, Marina Navarro Peñalver⁶, Roberto Barriales Villa⁷, Francesca Girolami⁸, Sergi César Díaz⁹, M^a Eugenia Fuentes Cañamero¹⁰, Paloma Remior Pérez⁴, M^a Ángeles Espinosa Castro¹¹, Georgia Sarquella Brugada⁹, José Fernando Rodríguez Palomares¹² y Pablo García Pavía¹

¹Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España, ²Cardiología. Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago Illinois, Estados Unidos, ³University Medical Center Utrecht, Utrecht - Holanda, ⁴Boston Children's Hospital, Boston Massachusetts, Estados Unidos, ⁵Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca, ⁶Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, ⁷Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España, ⁸Universidad de Florencia, Florencia Toscana, Italia, ⁹Cardiología. Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat Barcelona, España, ¹⁰Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España, ¹¹Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España y ¹²Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Resumen

Introducción y objetivos: Aunque las variantes genéticas en MYH7 son la causa más frecuente de miocardiopatía dilatada (MCD) genética en edad pediátrica, ningún estudio ha analizado esta entidad. Nuestro objetivo fue describir las características clínicas, analizar la ubicación de las variantes dentro del gen y explorar posibles predictores de mal pronóstico en pacientes pediátricos con MCD por variantes genéticas en MYH7.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 44 pacientes con MCD en edad pediátrica (48,8% mujeres, edad media $5,3 \pm 6,6$ años, FEVI $33,9 \pm 12,1\%$) portadores de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en MYH7 evaluados en 13 centros internacionales. Se analizaron los factores asociados a insuficiencia cardiaca terminal (ICT), trasplante cardiaco (TC) y muerte cardiovascular.

Resultados: La mayoría de las variantes ($N = 28$; 63,6%) se localizaron en subdominios de la cabeza (S1). Las variantes en la región S2 se agruparon alrededor del subdominio Anillo 1 (AA 894-907). Un total de 22 niños (50%) fueron diagnosticados antes de los 6 meses de edad, incluidos 7 casos (15,9%) al nacimiento. En 12 casos (27%) la forma de presentación fue un *shock* cardiogénico. La trabeculación excesiva del ventrículo izquierdo fue frecuente ($N = 15$, 37,5%) especialmente entre los pacientes con variantes en el dominio S1. Tras un seguimiento mediano de 6,1 años (rango intercuartílico: 1,9-13,4), 15 pacientes (35,7%) requirieron TC ($N = 14$) o fallecieron ($N = 1$), 15 pacientes (35,7%) persistieron con disfunción sistólica a pesar de tratamiento y 12 (28,6%) tuvieron una recuperación significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Globalmente, la tasa de eventos ICT fue del 25,3% a los 5 años. La NYHA avanzada (III-IV) (*hazard ratio* [HR] 7,67; IC95%: 2,16-27,2; $p = 0,002$) y una FEVI 35% (HR 4,00; IC95%: 1,11-14,4; $p = 0,03$) fueron predictores de mal pronóstico.

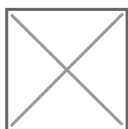
Características basales de los pacientes según localización de las variantes

	Global (N = 41)	S1 (N = 25)	S2 (N = 9)	LMM (N = 7)	p
Edad al diagnóstico (años)	4,7 (6,3)	5,9 (6,8)	2,0 (3,5)	4,0 (6,7)	0,11
Antecedentes familiares MCD	27 (65,9%)	16 (64,0%)	7 (77,8%)	4 (57,1%)	0,73
Sexo femenino	20 (48,8%)	14 (56,0%)	4 (44,4%)	2 (28,6%)	0,47
Situación clínica					
NYHA					0,27
NYHA I	19 (46,3%)	12 (48,0%)	4 (44,4%)	3 (42,9%)	
NYHA II	5 (12,2%)	5 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
NYHA III	4 (9,8%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	
NYHA IV	13 (31,7%)	6 (24,0%)	5 (55,6%)	2 (28,6%)	
Enfermedad muscular esquelética	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0,17
Holter ECG (N = 21)					
TVNS	2 (9,5%)	2 (15,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Ecocardiografía (N = 40)					
FEVI (%)	33,9 (12,1)	35,9 (10,6)	29,3 (14,9)	32,3 (13,5)	0,49
DTDVI (mm)	40,8 (16,0)	42,3 (17,8)	36,0 (12,3)	41,7 (14,2)	0,73
- Z score	3,7 (3,8)	3,1 (4,1)	4,5 (3,8)	5,0 (3,1)	0,47
Trabeculación excesiva	15 (37,5%)	13 (52,0%)	2 (22,2%)	0 (0%)	0,04

RMC (N = 12)

RTG	2 (16,7%)	2 (20,0%)	0 (0%)	-	1
-----	-----------	-----------	--------	---	---

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LMM: dominio cola; MCD: miocardiopatía dilatada; NYHA: *New York Heart Association*; RMC: resonancia magnética cardíaca; RTG: realce tardío de gadolinio; S1: Dominio cabeza; S2: dominio cuello; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.



Forma de debut y evolución clínica.

Conclusiones: La MCD pediátrica por MYH7 se caracteriza por un debut muy precoz en los primeros meses de vida, la trabeculación excesiva del ventrículo izquierdo y un mal pronóstico requiriendo TC frecuentemente. La NYHA avanzada y la FEVI baja se identificaron como predictores de mal pronóstico Las variantes tienden a agruparse en dominios funcionales dentro de la proteína.