



4. MUERTE SÚBITA Y CARDIOPATÍA ASOCIADA CON EL GEN PPA2. DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA Y GENÉTICA DE LA PRIMERA FAMILIA AFECTADA E IDENTIFICADA EN ESPAÑA CON ESTA RARA Y GRAVE PATOLOGÍA

María Ángeles Espinosa Castro¹, Cristina Gómez González¹, Reyes Álvarez García-Rovés², María Paz Suárez-Mier³, María José Sagastizábal Peñafiel⁴, Ana I. Fernández Ávila⁵, Irene Méndez Fernández¹, Silvia Vilches Soria¹, Miriam Centeno Jiménez², Constancio Medrano López², Nélida Vázquez Aguilera¹, Javier Bermejo Thomas¹ y Francisco Fernández-Avilés Díaz¹

¹Programa CSUR de Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología de Adultos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, ²Programa CSUR de Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, ³Servicio de Histopatología. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Madrid, España, ⁴Sección de Histopatología. Instituto de Medicina Legal de la Comunidad de Madrid, Madrid, España y ⁵Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares CIBER-CV, Madrid, España.

Resumen

Introducción y objetivos: Variantes (v) bialélicas en el gen nuclear PPA2 (fosforilasa inorgánica 2 mitocondrial) se han asociado recientemente a muerte súbita (MS) recurrente y precoz en pocas familias. Los fallecidos tienen extrema sensibilidad al alcohol, que actúa como *trigger* de fibrilación ventricular (FV). Presentamos la primera familia identificada en España con esta rara y grave entidad.

Métodos: Análisis descriptivo de una familia con 3 hermanos. Se describe la evolución clínica de los pacientes, las autopsias, el cribado clínico, el análisis genético (exoma completo, WES) y el estudio funcional realizado para el diagnóstico final de cardiopatía por PPA2.

Resultados: El probando (p) es un joven de 16 años, con MS (FV) en reposo en 2013, tras una consumición alcohólica. La autopsia informó un tenue infiltrado inflamatorio compatible con miocarditis. El cribado clínico en familiares mostró fenotipo normal en la madre, un hermano de 9 años y una hermana de 13. El padre falleció con 47 años por traumatismo tras presentar varios ictus. Se programó estudio anual en los menores y en 2017 una primera resonancia cardiaca mostró realce tardío (RT) septal en el hermano y RT biventricular extenso en la hermana como único hallazgo (figuras B y C). En 2022 el hermano menor presentó MS no recuperada con 17 años, tras tomar dos consumiciones alcohólicas. La autopsia mostró parches de miocitólisis y bandas de contracción en el miocardio. La reevaluación de la autopsia del p. mostró alteraciones muy similares (figura A y B). El análisis con WES de la hermana y del segundo hermano fallecido mostró, como único hallazgo relevante, dos v. en PPA2 c.290A>G y c.513C>T. Ninguna de ellas descritas en relación a enfermedad por PPA2, pero sugerentes de potencial impacto en heterocigosis compuesta (hc), estado confirmado ya que la madre solo portaba la v. c.513C>T. Un análisis de transcritos de PPA2 en sangre mostró expresión indetectable del transcrito en los hermanos y reducida en la madre. Esto sugiere que la presencia de ambas variantes provoca un déficit de expresión de ARN mensajero y potencialmente de proteína PPA2 (figura D).



Histología de la autopsia judicial del probando (panel A). Histología, RM y secuenciación NGS del hermano fallecido, (panel B). RM y secuenciación de la hermana (panel C). Análisis de transcritos (panel D).

Conclusiones: Las v. en PPA2 c.290A > G y c.513C > T en hc son patogénicas y causan MS y miocardiopatía de desarrollo precoz. El análisis mediante WES y la colaboración con los Institutos de Medicina Legal son clave para el diagnóstico definitivo de casos complejos de MS.