



6000-278. EL ABORDAJE SITIO ESPECÍFICO AYUDA A PREDECIR LA PATOGENICIDAD Y EL FENOTIPO ASOCIADO A NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN MYH7

Andrea Mazzanti, Constancio Medrano-López, Martín Federico Ortiz, Roberto Barriales-Villa, Diego García, María Isabel Rodríguez-García, Xusto Fernández y Lorenzo Monserrat del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid e Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, A Coruña.

Resumen

Objetivos: Describir 3 mutaciones nuevas, en la región de la interacción acto-miosina de la cadena pesada de la β -miosina (MYH7), que están asociadas con miocardiopatía dilatada (MCD) y miocardiopatía no compactada (MNC).

Métodos: La valoración clínica de 3 niños con mutaciones en MYH7 (E525K, M528I, F540L) se realizó en clínicas especializadas. El estudio genético incluyó la secuenciación de los genes MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3 TPM1, ACTC1, LDB3, LMNA y TAZ. Los fenotipos fueron comparados con los de pacientes portadores de otras mutaciones que afectan el mismo dominio funcional.

Resultados: Las 3 mutaciones ocurrieron una vez en > 500 muestras analizadas, se localizaron en residuos conservados y el análisis bioinformático predijo que eran patogénicas. La variante "de novo", E525K, se identificó en una recién nacida con DCM/MNC, sometida a trasplante cardíaco a los 5 meses. La mutación M528I se detectó en una niña con insuficiencia mitral congénita más MNC. Por último, la variante F540L se identificó en una niña (16 años) con DCM/MCN, cuya madre y sus 2 hermanos estaban afectados. Las 3 mutaciones descritas están localizadas en la región inferior de 50 kD del subdominio globular de la cabeza de miosina, en una zona con péptidos hidrofóbicos que forman parte del sitio de unión acto-miosina. Otras mutaciones descritas que afectan la misma subunidad (G529D, M531R, S532P, M539L, A543T, D545N y A550V) se asocian con DCM y MNC. En total se describen 43 portadores; la penetrancia es > 90% con manifestación temprana de la enfermedad (52% de los afectados < 21 años). La evolución en los portadores es grave: 3 muertes por insuficiencia cardíaca, 4 trasplantes y una miectomía.

Conclusiones: Se han identificado 3 nuevas mutaciones en MYH7 relacionadas con MCD/MNC de presentación precoz. Este fenotipo es compartido por otras mutaciones que afectan el mismo subdominio del gen. En nuestra experiencia, un abordaje sitio específico puede ayudar a interpretar el papel patogénico de mutaciones que no han sido detectadas previamente.