



4001-4. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN PACIENTES PORTADORES DE MUTACIONES EN LA REGIÓN CONVERSORA DE LA BETA-MIOSINA

Diego García Giustiniani, Xusto Fernández Fernández, Martín Ortiz Genga, Roberto Barriales-Villa, Andrea Mazzanti, Isabel Rodríguez, Emilia Maneiro-Pampín y Lorenzo Monserrat Iglesias del Instituto de Investigaciones Biomédicas INIBIC, A Coruña, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, A Coruña y Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, A Coruña.

Resumen

Objetivos: Evaluar la correlación genotipo-fenotipo de las mutaciones que afectan el dominio de la región conversora de la beta-miosina. Esta región (aminoácidos 709 al 777), está involucrada en la distorsión elástica de la proteína, permitiendo el desarrollo de tensión de la zona motora. Se han descrito varias mutaciones que afectan este dominio altamente conservado.

Métodos: La identificación de mutaciones fue realizada en una cohorte de más de 800 casos con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica (MCH) o dilatada (MCD), seguidos en la misma unidad de referencia. Adicionalmente, se realizó una revisión bibliográfica de todas las mutaciones de tipo "missense" localizadas en el dominio.

Resultados: Identificamos mutaciones en 11 familias, abarcando 59 familiares y 30 portadores, todos con diagnóstico de MCH excepto 1 familia (MCNC y MCD). Las mutaciones fueron: G716R (2 familias), G741R (1 familia), G768R (1 familia), I730N (1 familia, mutación no descrita), I736T (5 familias) and R719Q (1 familia). Teniendo en cuenta nuestros datos y los provistos por la literatura, un total de 21 mutaciones fueron identificadas en la región conversora. Las mutaciones se distribuyeron en 143 familias, abarcando 470 familiares (en la mitad de esas familias se describió más de un familiar). De esos familiares, 424 estaban afectados o posiblemente afectados (11 con diagnóstico de MCD y el resto MCH) y 382 eran portadores de alguna mutación. Observamos un desarrollo temprano de enfermedad con una edad media al diagnóstico de 27 ± 18 años (rango 1 a 77, 56% hombres). Trece de las 21 mutaciones se asociaron a un evento adverso serio en al menos 1 miembro en 52/143 familias (36%), distribuidos de la siguiente manera: 96 pacientes murieron súbitamente (22,6%); 54 de ellos tenían menos de 45 años; 35 murieron por fallo cardiaco (8,2%); 18 fueron sometidos a trasplante cardiaco (4,2%) y 6 (1,4%) presentaron un accidente cerebrovascular fatal. Finalmente, 61 pacientes (16%), presentaron deterioro de la función sistólica ventricular izquierda.

Conclusiones: El análisis conjunto de datos indica que las mutaciones localizadas en la región conversora de la beta-miosina se asocian a un desarrollo temprano de enfermedad. Una proporción significativa de ellas se asociaron también a eventos adversos serios y a disfunción ventricular izquierda. Esto podría tener valor pronóstico.