



4043-12. AUTOPSIA MOLECULAR: ULTRASECUENCIACIÓN EXÓNICA EN MUERTE SÚBITA CARDIACA CON CORAZÓN ESTRUCTURALMENTE NORMAL

Diana Domingo Valero¹, Pilar Molina Aguilar², Juan Giner Blasco², Pier Lambiase³, Amaya García Fernández⁴, Begoña Cardona Valencia⁵, Laurence Nunn³ y Esther Zorio Grima¹ del ¹Hospital Universitario La Fe, Unidad de Valoración de Muerte Súbita Familiar, ²Hospital Universitario La Fe, Valencia, Instituto de Medicina Legal y Forense, ³The Heart Hospital, London, ⁴Hospital General Universitario, Alicante y ⁵Hospital General Universitario, Alicante, Instituto Medicina Legal y Forense.

Resumen

Introducción y objetivos: La muerte súbita cardiaca (MSC) con corazón estructuralmente normal (CEN) representa un reto diagnóstico. El estudio clínico familiar en este contexto identifica cardiopatías hereditarias en 22-53% de casos. La autopsia molecular (AM) mediante ultrasecuenciación exónica (USEx) se ha propuesto como herramienta para aumentar el rendimiento diagnóstico en este escenario. El objetivo de este estudio es describir la experiencia inicial y el rendimiento diagnóstico de USEx en pacientes con MSC y CEN.

Métodos: Estudio multicéntrico con recogida de probandos (p.) fallecidos súbitamente con CEN en autopsia y edades entre 1-51 años. El estudio de USEx se llevó a cabo mediante la plataforma Illumina HiSeq 2000. Se priorizó estudio de variantes (var.) non-synonymous, loss-of-function y splice-site raras (< 0,5% en proyecto de los 1.000 Genomas) localizadas en 138 genes cardiovasculares asociados con MSC.

Resultados: Se obtuvieron una media de 23.037 var. raras/p. en 19 p. incluidos. Tras filtrar las var. únicamente localizadas en los 138 genes cardiovasculares se obtuvo una colección final de 73 var., media de 3,8 var./p. 12 p. (63%) eran portadores de al menos una var. rara en un gen asociado con canalopatías o miocardiopatías, 3 de ellos (16%) portadores de mutaciones patogénicas ya publicadas: 1 p. con mutación *missense* patogénica publicada en gen de canal de potasio (KCNH2), otro con var. *missense* publicada como patogénica en SCN1B y otro portador de var. patogénica conocida en cadena pesada de miosina.

Conclusiones: La autopsia molecular con USEx puede ser de utilidad diagnóstica en p. con MSC-CEN, especialmente si el estudio clínico familiar no es concluyente (aunque obliga a ampliar dicho estudio a más familiares). Se identificaron gran cantidad de var. *nonsynonymous* raras en canales iónicos, genes sarcoméricos y desmosómicos, todas potencialmente patogénicas. Los resultados evidencian que la interpretación y aplicación clínica de los resultados de la USEx requiere formación específica y consejo genético.

FIS CP 0900065 y RD12/0042/0029, Pedro Zarco SEC 2011.