



6001-2. MUTACIÓN EN JPH2 ASOCIADA A MIOCARDIOPATÍA DILATADA: IMPORTANCIA DEL ESTUDIO FAMILIAR

María Sabater Molina, Esperanza García-Molina, David López Cuenca, Iván Gómez Milanés, Iris Garrido, Francisco Ruiz Espejo y Juan Ramón Gimeno Blanes del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: El gen JPH2 codifica la proteína de unión a membrana junctofilina-2 que participa en la liberación de calcio durante la excitación-contracción del músculo. Hasta el momento no hay datos que sustenten la relación de mutaciones en el gen JPH2 con el desarrollo de miocardiopatía dilatada (MCD). Presentamos una familia con MCD causada por una mutación en JPH2.

Métodos: Se realizó estudio genético mediante Next Generation Sequencing a un paciente diagnosticado de MCD. Se ofreció estudio clínico y genético a los familiares. Se analizó la presencia o ausencia de las variantes detectadas mediante secuenciación (ABI3130). Se comprobó la patogenicidad de las variantes mediante estudios in silico (programas PolyPhen-2 y SIFT) y los estudios de cosegregación familiar.

Resultados: El análisis de secuenciación identificó dos nuevas variantes: N1474K en el gen SCN5A y E85K en el gen JPH2 no descritas hasta la fecha. Mutaciones en el gen SCN5A se han relacionado con el desarrollo de MCD. La variante N1474K afecta a un residuo altamente conservado, no obstante los estudios in silico fueron contradictorios. Mutaciones en el gen JPH2 se han asociado a miocardiopatía hipertrófica, nunca a MCD. La variante E85K en JPH2 también afecta a un residuo altamente conservado y los estudios in silico predijeron la variante como probablemente dañina y que podría afectar a la función de la proteína (baja confianza). Se estudiaron un total de 10 individuos (8 varones, 80%), 7 de ellos portadores de la mutación E85K en JPH2. De todos los portadores, 5 estaban afectados y 2 de ellos fueron portadores de la variante N1474K en SCN5A. Se estimó una elevada penetrancia para E85K (71,4%) y una cosegregación del 100%. El estudio familiar detectó 4 nuevos diagnósticos de MCD con una edad media de presentación de 42,2 años, siendo la mínima a los 20 años en un portador de las dos variantes. 3 portadores presentaron disfunción sistólica severa (1 trasplantado), no obstante no parece asociarse a un riesgo elevado de arritmias malignas (no MS en la familia). La variante N1474K en SCN5A solo se detectó en 2 de los afectados no cosegregando con la enfermedad por lo que no se considera la causa de la enfermedad de la familia, aunque podría estar afectando la severidad del fenotipo.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra por primera vez que mutaciones en el gen JPH2 pueden ser causa de MCD.