Rev Esp Cardiol. 2016:69 Supl 1: 92

Revista Española de Cardiología

5004-4. NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN DE LA DESMOPLAQUINA INVOLUCRADAS EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

María Tamargo Delpón, Eduardo Zatarain Nicolás, Mª Ángeles Espinosa Castro, Irene Méndez Fernández, Sofía Cuenca Parra, Nélida Vázquez Aguilera, Raquel Yotti Álvarez y Francisco Fernández Avilés del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La miocardiopatía arritmogénica (MA), se caracteriza por la sustitución de miocardio por tejido fibroadiposo afectando a ventrículo derecho (VD), ventrículo izquierdo (VI) o ambos. Tiene una base genética, con transmisión autosómica dominante. Su espectro clínico se caracteriza por desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) y arritmias ventriculares malignas siendo una de las primeras causas de muerte súbita (MS) en jóvenes. Entre los genes desmosómicos implicados en su origen (PKP2, DSP, DSG2, DSC2 y JUP), las variantes en desmoplaquina (DSP) destacan por un elevado desarrollo de IC y disfunción ventricular izquierda. El estudio familiar debe incluir estudio genético cuando una mutación causal es detectada en el caso índice (CI). Presentamos 6 familias con mutaciones radicales que dan lugar a proteínas truncadas o productos proteicos profundamentes alterados no descritas en DSP.

Métodos: Se revisaron 46 CI con MA en seguimiento en nuestro centro. De ellos, 6 pacientes tenían mutaciones radicales en DSP en el estudio genético con técnicas de secuenciación masiva. A todos se les realizó un árbol familiar y se ofreció estudio a los familiares.

Resultados: La tabla muestra las características de los 6 CI. La edad media al diagnóstico era 38 años (26-58) y 3 tenían antecedentes familiares de cardiopatía o MS. 2 debutaron con MS, la mitad (3) tenían afectación de VI (incluidos los 2 pacientes con MS) y a todos se les implantó un DAI. Las mutaciones halladas (2 “sin sentido”, 2 inserciones, 1 deleción y 1 deleción exónica), generaban proteínas truncadas. Se estudiaron 19 familiares, con una edad media de 38 ± 27 años. 10 resultaron ser portadores de la mutaciones halladas en los CI. De ellos, 2 (de 46 y 55 años respectivamente) cumplían criterios diagnósticos de MA y tenían afectación de VI. 2 presentaban alteraciones pero sin cumplir criterios de MA. Los 6 restantes no tenían expresión fenotípica. La penetrancia fue del 40% para una edad media 39 años (5-78). Todos los no portadores tenían fenotipo normal.

Características de los casos índice con mutaciones radicales en DSP

Familia	Presentación clínica	Hª familiar	Histología	Alteraciones ECG	Arritmias	Afectación VD	Afectación VI	Cambio nucleótido	Cambio aminoácid
1	No arritmias	+	0	+	0	+	0	c.5851C > T	R1951*

2	TV	+	0	+	++	+	+	c.6253C > T	Q2085*
3	MS	+	+	+	0	+	+	c.8991_8992insTGCT	L2764Lfs
4	Sincope	0	0	+	++	+	0	c.4009delG	E1337Rs*
5	TV	0	0	0	++	+	+	Del ex9-24	
6	MS	0	+	0	0	0	+	c.2290_2291insG	L764Cfs*

Alteraciones ECG: onda epsilon, retraso de la activación terminal del QRS > 55 mm u ondas T negativas de v1-v3. Arritmias en el seguimiento: TV o más de 500 extrasístoles en la monitorización 24 horas.

Conclusiones: Presentamos 6 nuevas mutaciones causales en DSP. Entre los CI fueron frecuentes la MS, las arritmias ventriculares y la afectación de VI. La penetrancia es incompleta y la expresividad variable, la mayoría de portadores tienen fenotipo normal. El análisis genético ayuda al diagnóstico precoz en estos familiares.