Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1): 71

Revista Española de Cardiología

7002-18. ESPECTRO GENÉTICO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA CAUSANTE DE MUERTE SÚBITA

Jorge Sanz Sánchez[1], M. Paz Suárez-Mier[2], Beatriz Aguilera-Tapia[2], Pilar Molina Aguilar[3], Diana Domingo Valero[1], Vicente Climent[4], Juan Ramón Gimeno Blanes[5] y Esther Zorio Grima[1] del [1]Hospital Universitario y Politécnico La Fe, IIS La Fe, Valencia, [2]Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Madrid, [3]Instituto de Medicina Legal, Valencia, [4]Hospital General Universitario, Alicante, y [5]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia).

Resumen

Introducción y objetivos: Los estudios genéticos (EG) han permitido mejorar el diagnóstico en las cardiopatías familiares también completando la información de las autopsias convencionales. Nuestro objetivo ha sido analizar la correlación genotipo-fenotipo en autopsias de muerte súbita cardiaca (MSC) por miocardiopatía arritmogénica (MCA).

Métodos: Estudio retrospectivo de autopsias de MSC por MCA con EG concluyente que recoge variables epidemiológicas, los resultados de las autopsias (macro e histológico con hematoxilina-eosina y tricrómicro de Masson) y los de los EG (ultrasecuenciación que incluye al menos 17 genes). Un EG fue concluyente si identificó al menos una variante considerada patogénica o probablemente patogénica siguiendo las guías científicas actuales al respecto.

Resultados: Se incluyeron 26 casos (tabla). Las mutaciones radicales en el gen de filamina C (FLNC) afectan al dominio rod de la proteína, se asocian a variantes fibroadiposas, afección exclusiva del VI y es muy raro que haya dobles mutaciones. Todos los casos de mutación en desmoplaquina (DSP) tienen afección del VI y en la mitad de ellas coexiste afección del VD (biventriculares), predomina la variante fibroadiposa, aproximadamente el 50% producen truncamientos en el dominio rod y ocasionalmente en el extremo N-terminal y no son frecuentes las dobles mutaciones. Los casos de mutaciones en placofilina (PKP2) se escoran al revés que los de DSP, son biventriculares o derechas puras casi al 50%, casi todos los casos son mutaciones radicales y el 50% presenta dobles mutaciones (posiblemente responsables de la afección izquierda añadida) y las mutaciones se distribuyen a lo largo de toda la proteína. Hay solo 2 casos de mutaciones en desmina (DES), uno en TMEM43 y uno en lámina (LMNA), no pudiendo concluir en ellos su fenotipo característico.

Relación de los 26 casos de muerte súbita por miocardiopatía arritmogénica con estudio genético concluyente

Gen	n	Edad	Sexo	Tipo de MCA	Variedad VI	Variedad VD	Genética compleja	Truncamiento	Parte de la proteína

		8V				1 RYR2		7 rod domain
FLNC	9 28	1M	9 izquierda	6 fibroadiposa 3 fibrosa	0	1 DSP 1 PKP2	9	1 N-terminal
DSP	7 36	5V 2M	5 pred izq/2 izquierda	6 fibroadiposa 1 adiposa	2 fibroadiposa 1 adiposa	1 DSP	4	4 rod domain 2 N-terminal
PKP2	6 26	5V 1M	3 derechas/2 biventriculares/1 biventricular pred. derecho	2 fibrosa 1 adiposa	3 fibroadiposa 2 fibrosa 1 adiposa	2 DSG2 1 DMD	5	3 central 2 N-terminal 1 C-terminal
DES	2 31	2V	2 izquierda	1 fibroadiposa 1 fibrosa	0	1 DSP	1	2 C-terminal
TMEM43	1 52	V	Biventricular	Fibroadiposa	Fibroadiposa	1 DSP	0	Transmembrane
LMNA	1 33	V	Biventricular pred. derecho	Fibroadiposa	Adiposa	1 RYR2	0	Rod domain

Conclusiones: Un análisis rápido nos ayuda a sugerir que ante una MCA izquierda exclusiva en nuestro entorno pensemos en mutación de FLNC > DSp > DES; si es biventricular, en DSP y PKP2 y si es derecha en PKP2. Aisladamente, parece que las mutaciones en PKP2 tienen que ser más graves (truncamientos o presentarse con otra mutación adicional) para acabar ocasionando una MSC por MCA. Sin embargo, en FLNC y DSP un único insulto genético es más frecuentemente suficiente para causar un evento letal.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III, FEDER “Union Europea, Una forma de hacer Europa” (PI14/01477, PI14/01676).