Rev Esp Cardiol. 2024;77 (Supl 1): 365

Revista Española de Cardiología

6113-2. RECATALOGANDO LA VARIANTE P.HIS90TYR EN ACTC1 PARA ADQUIRIR VALOR PREDICTIVO

Guillem Murillo Varona[1], Marta Gil Molina[1], María Valverde Gómez[2], Franc Peris Castelló[3], Francisco González Llopis[3], María José Aparisi[4], Cristina Cardona-Gay[5], Diana Domingo Valero[6], Aitana Braza Boïls[7], Luis Martínez Dolz[8], Juan Pablo Ochoa[9] y Esther Zorio Grima[10]

[1]Cardiología. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, [2]Health in Code. Health Research Institute Hospital La Fe (IIS La Fe), Valencia, España, [3]Cardiología. Hospital General de Elda, Elda (Alicante), España, [4]Unidad de Genómica, IIS La Fe de Valencia. Health Research Institute Hospital La Fe (IIS La Fe), Valencia, España, [5]Unidad de Genómica, IIS La Fe de Valencia. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, [6]Cardiopatías Familiares Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, CAFAMUSME IIS La Fe de Valencia. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, [7]CAFAMUSME IIS La Fe de Valencia, CIBERCV Madrid. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, [8]Servicio de Cardiología Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Grupo de Investigación Traslacional en Cardiología IIS La Fe de Valencia, CIBERCV Madrid. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, [9]Health in Code S.L. Health Research Institute Hospital La Fe (IIS La Fe), Valencia, España y [10]Cardiopatías Familiares Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, CAFAMUSME IIS La Fe de Valencia, CIBERCV Madrid. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Resumen

Introducción y objetivos: La participación del gen ACTC1 en el espectro genotípico de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) es marginal, muy por detrás de los genes MYH7 y MBPC3. Por tanto, los reportes de familias bien caracterizadas o los estudios funcionales con mutaciones en este gen son excepcionales. Objetivo: dar a conocer los resultados de un trabajo multicéntrico y multidisciplinar en torno a la mutación p.His90Tyr en el gen ACTC1.

Métodos: En dos hospitales con consulta de cardiopatías familiares se revisaron las historias clínicas de los pacientes procedentes de familias con probandos afectos de MCH portadores de ACTC1 p.His90Tyr en estudios de secuenciación masiva. Se interrogó la clasificación de esta variante en distintas bases de datos y herramientas de interpretación de estudios genéticos; se incluyó una extensa base de datos privada de estudios genéticos en cardiopatías familiares (BDP) con información fenotípica.

Resultados: Incluimos 6 familias no emparentadas con 11 portadores heterocigotos de la mutación: 54% probandos, 54% hombres y con edad media al diagnóstico de 54,5 ± 17,4 años. En la BDP se identificó en 29 de los 37.000 estudios que incluyeron este gen, con sobrerrepresentación con el fenotipo de MCH (OR para controles internos 12,62; IC95% = 3,82-41,43, p 0,001) y con datos que apoyan la cosegregación familiar (9 familiares portadores con MCH). Así mismo, se constató reportada en 7 artículos de la literatura: 7 probandos y 12 familiares portadores con MCH. Mostramos las variables clínicas más representativas del fenotipo en la tabla. No detectamos sujetos con fenotipo de MCH y no portadores de la mutación (ni en familias, ni en BDP, ni en la literatura). En ClinVar, Franklin y Mastermind pro la variante fue catalogada como de significado incierto (VUS) y discordante en ACTC1-LOVD (VP, VUS). En BDP se catalogó de variante probablemente patogénica (VPP). Los autores proponemos su clasificación como variante patogénica (VP) en base a toda esta información: PS4, PP1_strong, PM2, PP3_moderate.

Datos clínicos de la variante ACTC1 H90Y

Sujetos portadores (N = 68)	Penetrancia MCH (grosores VI)	Obstructiva	Algún FA/ *flutter*	CAV anormal	BCRIHH	AI dilatada	FEVI 55%	RTG+ (> 15%)	DAI	EPL	TxC
De nuestras familias (N = 6 probandos y 5 familiares)	63% (9-41 mm)	18%	27%	9% (BAV1º)	45%	67%	27%	6/7, 86% (2/7, 29%)	27% (1 PS, 2 PP)	2 (1 sin HVI)	0
De la BDP* (N = 29 probandos y 9 familiares)	92%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
De la literatura, (N = 7 probandos, con info clínica en 2 con 11 familiares de la familia A y 1 familiar de familia B)	100% en mayores de 50 años (normal-56mm)	En familia A, 0% obstructiva	-	En familia A, 1,8% BAV2:1	En familia A, 0,9% BCRIHH	En familia A, 58% AI dilatada	En familia A, 0% FEVI reducida	-	-	-	-

BDP: base de datos privada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; FA: fibrilación auricular; CAV: conducción auriculoventricular; AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RTG: realce tardío de gadolinio; DAI: desfibrilador automático implantable; EPL: evento potencialmente letal; TxC: trasplante cardiaco; PP; prevención primaria de muerte súbita; PS: prevención secundaria de muerte súbita. *Se dispone de escasa información clínica más allá de la presencia del fenotipo de MCH.

Conclusiones: Con la evidencia aportada, la variante p.His90Tyr en ACTC1 debe ser informada como VP, adquiriendo así valor predictivo de irrefutable utilidad en el estudio de familiares en riesgo. La expresividad del fenotipo es variable en presencia de esta mutación, desde portadores no afectados a fenotipos graves.