

Miocardiopatía hipertrófica: la complejidad que no cesa

Francesc Navarro-López

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico. Barcelona. España.

En el año 1990 se dio un paso decisivo en la comprensión de la miocardiopatía hipertrófica (MCH), una de las enfermedades hereditarias más frecuentes (prevalencia de 1/500 familias), al revelarse que la hipertrofia tenía su origen en una mutación puntual del gen que codifica la cadena pesada de la betamiosina o miosina lenta (*MYH7*)¹, la principal proteína contráctil del sarcómero, que forma el filamento grueso. Desde entonces se han descrito ya más de 270 mutaciones causales en por lo menos 13 de los genes que codifican las proteínas sarcoméricas, lo que muestra la inusitada complejidad genética de la enfermedad (<http://genetics.med.harvard.edu/seidman/cg3/index.html>). A pesar de esta gran heterogeneidad genética, la MCH tiene una expresión básica común: la hipertrofia del miocardio y el riesgo de muerte súbita, cuya gravedad es, sin embargo, muy variable (heterogeneidad del fenotipo) y en gran medida imprevisible, lo que constituye una dificultad importante a la hora de establecer el pronóstico y seleccionar a los pacientes que requieren un tratamiento agresivo²⁻⁴.

La determinación del genotipo, de momento una técnica sólo al alcance de unos pocos laboratorios interesados en la investigación, ha abierto la posibilidad de estudiar la relación entre las mutaciones y su traducción clínica, con la esperanza de que el conocimiento preciso de la mutación causal facilite la predicción de la gravedad de la afección cardíaca y el pronóstico. Durante los últimos años, los estudios sistemáticos de correlación genotipo-fenotipo han despertado gran interés, aunque la información disponible sigue siendo escasa. El trabajo publicado en este número de la Revista por el grupo de Castro-Beiras, del Hospital Canalejo de A Coruña, hace referencia a este tema y analiza en concreto si las mutaciones del gen

MYH7 dan lugar a MCH más graves que el resto de los genes causales y cuál es la prevalencia que cabe esperar en nuestro medio de la MCH-*MYH7*⁵.

Prevalencia de las mutaciones de la MCH-*MYH7*

La primera investigación realizada con una metodología exhaustiva (secuenciación completa de 9 genes) en un grupo importante de pacientes sin relación de parentesco ($n = 197$), el EUROGENE, tuvo lugar en Francia y confirmó las estimaciones de los primeros estudios. Se comprobó la presencia de una mutación del gen *MYH7* en un 25% de los casos, del gen de la proteína C fijadora de la miosina (*MYBPC 3*), una proteína estructural en el 26%, y del gen de la troponina (*TNNT2*) en el 4%. En el 38% de las MCH no pudo detectarse ningún gen causal⁶.

Van Driest ya señaló, sin embargo, que la frecuencia de mutaciones de la *MYH7* podía ser menor de lo que se había indicado previamente. La prevalencia observada en la mayor cohorte estudiada hasta el momento, que comprendía 389 pacientes ambulatorios atendidos en un centro terciario de referencia (Clínica Mayo, Minnesota, Estados Unidos), fue del 15%, y la de la *MYBPC3* del 18%⁷. En Finlandia se describió una prevalencia del 3% (aunque sólo se estudió a 35 familias)⁸. Por el contrario, Song et al⁹, en un estudio de 100 familias realizado en China, comprobaron que la frecuencia de las mutaciones *MYH7* alcanzaba el 41% (*MYBPC3* y *TNNT2* del 18 y el 2%, respectivamente), por lo que se consideró un hecho probado que el espectro de las mutaciones no sigue una distribución estereotipada, sino que varía considerablemente según la región estudiada. Para llegar a esta conclusión es necesario asumir que los estudios son comparables por lo que se refiere a: a) la sensibilidad de la técnica de detección de las mutaciones; b) la edad de la población, pues el porcentaje de casos con fenotipo reconocible (la penetrancia) es función de la edad y la prevalencia puede subestimarse si la edad es baja; o por el contrario es más alta si han fallecido ya algunas mutaciones más malignas, o c) en el sesgo en la selección de los pacientes (si proceden de hospitales terciarios de referencia son más frecuentes las mutaciones graves).

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1008-18

Correspondencia: Dr. F. Navarro-López.
Servicio de Cardiología. Instituto del Tórax. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: fnavarro@ub.edu

Con estos precedentes, la baja prevalencia del 10,2% descrita en el trabajo de Laredo et al⁵, en 128 familias, puede considerarse un buen argumento a favor de la variabilidad del perfil mutacional en las distintas regiones, ya que la metodología es similar a la de los estudios previos en términos de la sensibilidad de la técnica (84-89%), edad promedio de la población (44 años, frente a los 41 de Van Driest) y la procedencia de los pacientes, que se consideran representativos de una población general poco seleccionada de Galicia. En este contexto, es posible que adquiriera significado la prevalencia del 6,7% descrita en Asturias (30 casos)¹⁰, que abona la sospecha de la baja frecuencia de las mutaciones de la *MYH7* en el noroeste de nuestro país.

Correlaciones genotipo-fenotipo

¿Hay un patrón clínico distintivo del gen MYH7?

Las publicaciones iniciales indicaban que las mutaciones del gen *MYH7* se asocian con una hipertrofia y un riesgo de muerte súbita importantes; las del gen *MYBPC3*, las más benignas, se manifiestan por una hipertrofia y un riesgo de muerte súbita escasos, y las del gen *TNNT2*, dan lugar a una hipertrofia mínima y un alto riesgo de muerte súbita. Esta simplificación parece ahora excesiva y los estudios más recientes empiezan a cuestionar la presencia de diferencias sustanciales entre los fenotipos de los principales genes. Si nos atenemos a los resultados del estudio de Van Driest et al sobre la MCH-*MYBPC3*¹¹, por ejemplo, el fenotipo de los pacientes con mutaciones con MCH-*MYBPC* sería virtualmente el mismo que el de los pacientes con mutaciones de la betamiosina, y sólo mostraban un fenotipo más grave los casos con múltiples mutaciones.

Van Driest et al⁷, en su extenso estudio en pacientes de la Clínica Mayo, y ahora Laredo et al⁵, han intentado definir el patrón clínico de la MCH-*MYH7* comparándolo con el del resto de los pacientes con MCH sin mutaciones de la miosina. Las conclusiones son enteramente superponibles. En el estudio realizado en una población ambulatoria de un hospital terciario de Galicia, la presentación clínica de los casos índice de 13 familias con MCH-*MYH7* era sensiblemente distinta de la del resto de las familias con MCH causadas por otras mutaciones (n = 115): la hipertrofia es más intensa y la fracción de eyección es mayor, el tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo es más reducido, la penetrancia es más elevada y los antecedentes familiares de MCH son más frecuentes. Y un dato que reviste una especial importancia y que no pudo detectar el estudio de Van Driest et al es la mayor frecuencia de historia familiar de muerte súbita en la MCH-*MYH7* que en el resto (el 31 frente al 7% de los casos), lo que

apoya el concepto controvertido de que este gen conlleva un riesgo mayor de muerte súbita.

El grupo de pacientes sin mutaciones de la miosina utilizado como grupo control en ambos estudios es muy dispar, formado en su mayor parte por pacientes a los que no se ha detectado ninguna mutación. Este contingente alcanza el 40-60% de los casos de MCH en las distintas series. Y, con toda probabilidad, éste es el grupo que tiene una expresión clínica más benigna, sobre todo si asumimos que no hay diferencias entre la MCH-*MYH7* y la MCH-*MYBPC3*.

Las mutaciones malignas del gen MYH7

Es posible que las características clínicas de la MCH no dependan tanto del gen como de la mutación causante, pues se han descrito mutaciones de pronóstico benigno, intermedio o maligno en cualquiera de los 3 genes *MYH7*, *MYBPC3* o *TNNT2*². La confirmación de la malignidad o benignidad de una mutación, sin embargo, está llena de dificultades, dado que la prevalencia de una mutación rara vez supera el 1-2% y el número de familias estudiadas en la literatura médica es todavía muy escaso y con frecuencia con un número insuficiente de familiares afectados que corroboren la consistencia del patrón clínico.

Entre las mutaciones de la MCH-*MYH7* consideradas de pronóstico maligno, según la clasificación de Roberts et al², destacan 2, la Arg719Trp y la Arg723Gly (la «mutación Barcelona», descrita por nosotros)^{12,13}, que se localizan precisamente en el cuello o zona del «convertidor» (*converter domain*: codones 711-781), que une la cabeza motora de la miosina con el brazo de palanca (alfa-helix) cuya flexión promueve el deslizamiento del filamento grueso a lo largo del filamento delgado. Estas mutaciones se asocian con una elevada frecuencia de muerte súbita o implantación de desfibriladores automáticos e insuficiencia cardíaca terminal, evolución a la fase dilatada o trasplante cardíaco antes de los 60 años¹².

Asimismo, es interesante señalar que la malformación que destaca por su malignidad en el estudio de Laredo et al, la mutación I736T, es una mutación localizada, como las 2 anteriores, en la zona del «convertidor». Seis de los 9 portadores de la mutación en las 3 familias estudiadas presentaron características malignas (uno murió por insuficiencia cardíaca, 4 casos fallecieron de muerte súbita y un caso evolucionó a la fase dilatada).

Esto indica que la malignidad está relacionada con la localización estratégica de la mutación en la zona del «convertidor», una región crítica de la molécula de la miosina que ocasiona un trastorno funcional serio. Esta explicación unificadora parece, sin embargo, prematura en tanto no se conozca con detalle el mecanismo de la disfunción molecular y celular. En el laboratorio de Kraft y Brenner, en Hanover (Alemania),

hemos estudiado el efecto de estas 3 mutaciones (Ile376 Thr, Arg719Trp y Arg723Gly) sobre la función contráctil de la fibra muscular aislada del músculo gemelo, y se ha confirmado que hay alteraciones importantes de la contractilidad y la relajación de los miocitos, a juzgar por la relación fuerza-concentración de Ca (pCa50). Y estas alteraciones varían en los distintos miocitos del mismo paciente, de manera que la dispersión de las características mecánicas contribuye a la pérdida de su eficiencia contráctil¹³. La confirmación de que las mutaciones del convertidor dan lugar a alteraciones graves y complejas de la contractilidad de los miocitos no descarta la posibilidad de que intervengan otros factores de momento poco conocidos, como puede ser la cantidad de miosina mutada presente en las células. Los miocitos coexpresan la miosina normal (*wild type*) y la miosina mutada, pero en proporciones que varían considerablemente según las mutaciones¹³.

Pero aparte del papel determinante del gen y la mutación causal, hay una acumulación de factores genéticos y ambientales que modifican la expresión clínica de la mutación, y a los que cada vez se da más importancia, como pueden ser la presencia de múltiples mutaciones en el mismo gen (el 6% de los casos) u otros genes (*second hit* mitocondrial) o de polimorfismos modificadores, el sexo, el ejercicio y la presión arterial, entre los conocidos, que contribuyen a confundir las relaciones genotipo-fenotipo y explicarían las diferencias observables entre los portadores de la misma familia.

Sólo los registros a gran escala de las correlaciones genotipo-fenotipo, previo estudio exhaustivo del genotipo y los factores moduladores, y de las manifestaciones clínicas e historia natural de los portadores de la mutación en familias suficientemente extensas, podrán darnos una visión más sutil y clarificadora del valor predictivo del genotipo. Y quizá algún día pueda hallarse su justificación en la fisiopatología molecular y celular. Pero de momento las expectativas de que la genética molecular podría facilitar la predicción del riesgo han quedado a medio camino, aunque ahora conocemos mejor la envergadura y la complejidad del problema.

Adenda

Acaba de publicarse una comunicación breve de Mora et al¹⁴, que señala, de nuevo, la baja frecuencia

de mutaciones en el gen de la cadena pesada de la betamiosina en nuestro país¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62:999-1006.
2. Roberts R, Sigwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathy, part I. *Circulation*. 2001;104:2113-6.
3. Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2002;11:2499-506.
4. Navarro-López F. Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57 Supl 1:22-32.
5. Laredo R, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernández X, Rodríguez I, Cazón L, et al. Mutaciones en el gen de la cadena pesada de la betamiosina en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1008-18.
6. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107:2227-32.
7. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Hill ML, Gersh BJ, Tajik AJ. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:602-10.
8. Jaaskelainen P, Miettinen R, Karkkainen P, Toivonen L, Laakso M, Kuusisto J. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland: few founder mutations with benign or intermediate phenotypes. *Ann Med*. 2004;36:23-32.
9. Song L, Zou Y, Wang J, Wang Z, Zhen Y, Lou K, et al. Mutations profile in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*. 2005;351:209-16.
10. García-Castro M, Reguero JR, Batalla A, Diaz-Molina B, González P, Álvarez V, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: low frequency of mutations in the beta-myosin heavy chain (*MYC7*) and cardiac troponin T (*TNNT2*) genes among Spanish patients. *Clin Chem*. 2003;49:1279-85.
11. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Hill ML, Tajik AJ, Gersh BJ. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1903-10.
12. Enjuto M, Francino A, Navarro-López F, Viles D, Paré JC, Ballesta AM. Malignant hypertrophic cardiomyopathy caused by the Arg723Gly mutation in beta-myosin heavy chain gene. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:2307-13.
13. Kirshner SE, Becker E, Antognozzi M, Kubis H-P, Francino A, Navarro-López F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy-related beta-myosin mutations cause highly variable calcium sensitivity with functional imbalances among individual muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:1242-51.
14. Mora R, Merino JL, Peinado R, Olías F, García-Guereta L, Del Cerro MJ, et al. Miocardiopatía hipertrófica: baja frecuencia de mutaciones en el gen de la cadena pesada de la betamiosina cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:846-9.