

Mutación en homocigosis en el gen *MYBPC3* asociada a fenotipos severos y alto riesgo de muerte súbita en una familia con miocardiopatía hipertrófica

Martín F. Ortiz^a, María Isabel Rodríguez-García^a, Manuel Hermida-Prieto^b, Xusto Fernández^c, Elena Veira^a, Roberto Barriales-Villa^c, Alfonso Castro-Beiras^a y Lorenzo Monserrat^a

^aServicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. España.

^bInstituto de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña. A Coruña. España.

^cInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Fundación Juan Canalejo. A Coruña. España.

El estudio genético puede resultar una pieza clave en la evaluación integral de la miocardiopatía hipertrófica familiar y en el desarrollo de una medicina individualizada. Hay pocos casos descritos, pero existe un grupo de pacientes con genotipos complejos asociados a manifestación severa de la enfermedad y alto riesgo de muerte súbita. Presentamos una familia caracterizada por evolución precoz a disfunción sistólica y diastólica en algunos de sus integrantes y muerte súbita a edades tempranas en otros. Se detectó una mutación en homocigosis (IVS6+5G>A) en el gen de la proteína C de unión a la miosina, no descrita previamente, que nos permitió explicar el fenotipo de los afectados, estimar el riesgo en otros familiares y ofrecer consejo genético.

Palabras clave: Miocardiopatía. Hipertrófia. Genética. Muerte súbita.

A Homozygous *MYBPC3* Gene Mutation Associated With a Severe Phenotype and a High Risk of Sudden Death in a Family With Hypertrophic Cardiomyopathy

Genetic studies can play a key role in the comprehensive evaluation of familiar hypertrophic cardiomyopathy and in the development of individualized medicine. Although only a few cases have been described, there exists a group of patients with complex genotypes that are associated with severe disease manifestations and a high risk of sudden death. We describe a family in which some members experienced the early development of systolic and diastolic dysfunction while others experienced sudden death at a young age. We identified a novel homozygous mutation (IVS6+5G>A) in the myosin-binding protein-C gene that explained the phenotype of affected individuals and that enabled us to estimate the risk in other family members and to offer genetic counseling.

Key words: Cardiomyopathy. Hypertrophy. Genetics. Sudden death.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es causada fundamentalmente por mutaciones en genes sarcoméricos^{1,2}. El interés de los estudios genéticos es máximo en pacientes con formas severas de la enfermedad. Estos casos pueden deberse a muta-

ciones de alto riesgo, pero también pueden causarlos genotipos complejos con más de una mutación o mutaciones en homocigosis. La información existente sobre pacientes con dobles mutaciones es escasa³⁻⁸. Describimos a una familia en la que el diagnóstico de una mutación en homocigosis nos permitió mejorar la interpretación fenotípica de los afectados y adecuar el consejo genético.

MÉTODOS

El caso índice de esta familia pertenece a una serie de 130 pacientes con MCH controlados en una consulta monográfica de miocardiopatías, a quienes se realizó cribado de mutaciones en los genes *MYH7* y *MYBPC3*. Se extrajo ADN a partir de sangre anticoagulada con EDTA (kit NUCLEÓN, Amersham Biosciences). Se hizo el cribado mediante análisis de polimorfismos por conformación

Este estudio ha sido financiado con una beca de investigación del FIS del Instituto de Salud Carlos III de Madrid (PI 050377). Xusto Fernández recibe financiación de la Red de Investigación Cardiovascular RECAVA del Instituto de Salud Carlos III de Madrid. Martín F. Ortiz recibe financiación de BBVA-Fundación Carolina.

Correspondencia: Dr. L. Monserrat Iglesias.
Servicio de Cardiología. CHU Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: lorenzo_monserrat@canalejo.org

Recibido el 13 de mayo de 2008.

Aceptado para su publicación el 2 de julio de 2008.

de la cadena sencilla de cada fragmento, y se secuenciaron aquellos con movilidad anormal. Se descartaron mutaciones adicionales utilizando una plataforma de genotipificación que incluye 690 mutaciones descritas en 15 genes (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TNNC1*, *TPMI*, *ACTC*, *MYL2*, *MYL3*, *TTN*, *MYH6*, *TCAP*, *MYO6*, *PRKAG2* y *MYLK2*). Todos los participantes dieron su consentimiento informado para realizar análisis genéticos.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el árbol genealógico. Dos hermanas gemelas univitelinas habían fallecido súbitamente con 15 y 26 años sin haber sido revisadas. Un hermano falleció por accidente a los 36 años. Se pudo estudiar clínica y genéticamente a 2 hermanos afectados.

El caso índice es una mujer que consultó por dolor precordial atípico a los 34 años. El examen físico era normal y tenía alteraciones difusas de la repolarización con ondas T negativas laterales poco profundas en el ECG. El ecocardiograma constató hipertrofia en septo, pared anterior y lateral a nivel basal, medio y apical, con grosor máximo de 24 mm en septo anterior basal, sin obstrucción subaórtica. Presentaba disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI, 50%) sin dilatación (48 mm), disfunción diastólica severa y agrandamiento auricular izquierdo (58 mm) (fig. 2). Alcanzó 9 MET en la ergometría, con caída de la presión arterial sistólica de 30 mmHg (de 120/70 a 90/60 mmHg) durante el ejercicio. Presentó rachas de ta-

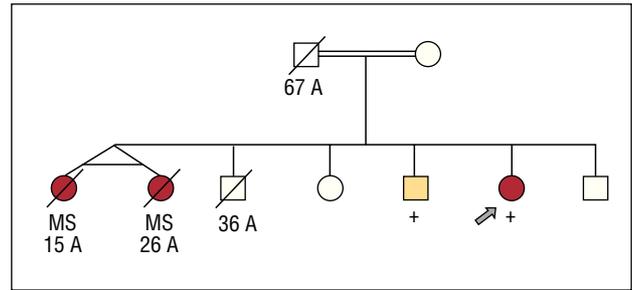


Fig. 1. Árbol familiar. Cuadrados: varones; círculos: mujeres; símbolos sin relleno: individuos sin cardiopatía conocida; símbolos con relleno: afectados con MCH o muerte súbita. El símbolo + indica portadores homocigotos de la mutación; símbolos tachados indican individuos fallecidos, con la edad al deceso. El trazo doble indica consanguinidad. La flecha señala el caso índice.

quicardia ventricular no sostenidas de hasta 27 latidos en el Holter. Se le implantó un desfibrilador por la presencia de tres factores de riesgo: antecedentes familiares de muerte súbita, taquicardia ventricular no sostenida y caída de la presión arterial en esfuerzo. En un período de 6 meses tras el implante tuvo cuatro episodios de taquicardia ventricular no sostenida prolongados, que fueron tratados por el dispositivo. Tras el aumento de los bloqueadores beta y la reprogramación del desfibrilador, en 4 años de seguimiento no hubo otras terapias. El ecocardiograma con 39 años muestra disminución ligera del grosor (máximo 22 mm) y dilatación ventricular izquierda (55 mm) con similar fracción de eyección.

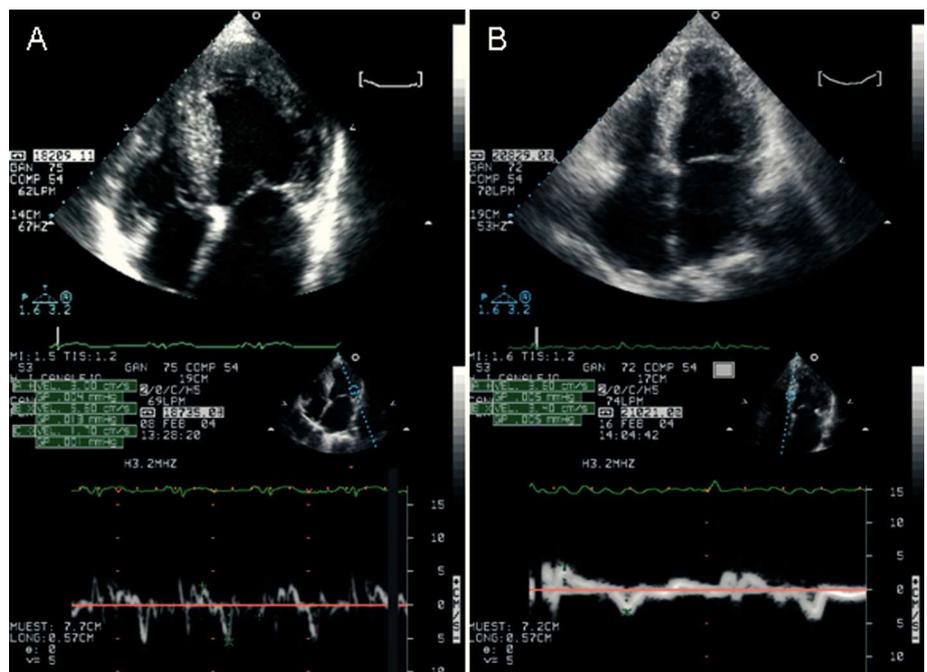


Fig. 2. Ecocardiograma Doppler del caso índice (A) y su hermano afectado (B). Arriba: imágenes apicales de cuatro cámaras con hipertrofia ventricular izquierda y dilatación de ambas aurículas. Abajo: imágenes del Doppler tisular con velocidades bajas.

Su hermano fue diagnosticado a los 28 años en otra institución en estudio preoperatorio. Acudió por primera vez a nuestra consulta a los 34 años refiriendo disnea en clase funcional II de la NYHA, con fibrilación auricular y bloqueo incompleto de rama derecha en el ECG. Presentaba hipertrofia concéntrica sin obstrucción subaórtica (grosor máximo, 26 mm), disfunciones sistólica (FEVI, 36%) y diastólica severas, con dilatación auricular izquierda (59 mm) (fig. 2). Había recibido amiodarona por taquicardia ventricular no sostenida, que se suspendió por hipertiroidismo. Se recomendó implante de desfibrilador por factores de riesgo (antes del diagnóstico genético).

Había antecedentes de consanguinidad entre sus padres (fig. 1). Su madre fue revisada en otro centro y se la consideró fenotípicamente normal (no ha acudido a revisión en nuestro centro). Su padre falleció en un accidente a los 67 años y tiene 6 hermanos varones, todos sin cardiopatía conocida.

En el caso índice y en su hermano afectado se detectó en homocigosis la mutación IVS6+5G>A (g5261G>A) en el gen *MYBPC3*, no descrita previamente, que produciría truncamiento de la proteína C a nivel del motivo C2.

DISCUSIÓN

Aproximadamente un 5% de los casos con MCH familiar presentan estados genéticos complejos con más de una mutación causal: homocigotos (ambos alelos del gen mutados), heterocigotos dobles (más de una mutación en genes diferentes) o heterocigotos compuestos (más de una mutación en el mismo gen)³⁻⁸. En nuestra serie la prevalencia fue del 1,5% (el caso índice descrito previamente y un heterocigoto compuesto en *MYH7*⁹). Para nuestro conocimiento existen sólo cuatro mutaciones en homocigosis y 17 portadores descritos en el gen *MYBPC3*^{3,10-13}. Todos tienen fenotipos más severos y peor pronóstico con respecto a heterocigotos simples. Nuestro trabajo es el primero en describir dos hermanos homocigotos en los que se reproduce un fenotipo severo.

Esta familia ejemplifica el efecto de la dosis del gen en la severidad de expresión de la enfermedad. Dos portadores homocigotos presentan manifestaciones graves de MCH: síntomas a edades tempranas, marcada hipertrofia, disfunción sistólica y diastólica. La muerte súbita precoz en sus hermanas indica que también podrían haber sido portadoras homocigotas. El antecedente de consanguinidad es importante para sospechar patrones genéticos complejos como éste. No disponemos del genotipo de los padres, pero deben ser considerados portadores obligados heterocigotos de la mutación, probablemente heredada de un antepasado común. Ambos

llegaron a la edad adulta sin manifestaciones de cardiopatía, lo que indica que un único alelo mutado podría no ser causa suficiente para el desarrollo de la enfermedad o generar un fenotipo ligero de expresión tardía.

La mutación IVS6+5G>A afectaría al corte y empalme del ADN, generando transcritos aberrantes. Estudios funcionales en mutaciones con efecto similar demostraron que el péptido truncado producido por el alelo mutado es degradado antes de incorporarse al sarcómero (haploinsuficiencia). La pérdida de este mecanismo explicaría la expresión severa de mutaciones en homocigosis¹⁴. La respuesta y la viabilidad celular podría variar en función de la cantidad de péptido mutado presente. Así, mutaciones en heterocigosis producirían hipertrofia miocárdica por dominancia negativa sobre la función sarcomérica. En tanto que su presencia en homocigosis produciría cantidades de péptidos mutados que superarían un umbral crítico como para producir muerte celular y pérdida de miocitos, con evolución a disfunción sistólica y dilatación ventricular¹⁵. Este mecanismo podría estar asociado con la dilatación ventricular y el adelgazamiento parietal observado en el seguimiento de nuestro caso índice y con la disfunción sistólica severa de su hermano.

En conclusión, esta familia ilustra la utilidad del diagnóstico genético en la evaluación pronóstica de la MCH y remarca la importancia de una valoración clínica integral en pacientes con esta enfermedad. Los antecedentes familiares y la severidad del fenotipo indicaban la posible existencia de una mutación maligna y alto riesgo para los hijos de los portadores. El hallazgo de una mutación en homocigosis en los afectados cambia radicalmente nuestra visión del pronóstico de otros familiares. Estos aspectos cobran importancia al momento de ofrecer consejo genético. Es de esperar que los descendientes hereden sólo una copia de la mutación y no desarrollen un fenotipo severo como sus padres. Como limitación, no ha sido posible evaluar directamente a toda la familia y no hemos podido caracterizar adecuadamente el fenotipo de los heterocigotos.

BIBLIOGRAFÍA

1. McKenna WJ, Monserrat L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:123-30.
2. Towbin JA. Molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2000;2:134-40.
3. 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 a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107:2227-32.
4. Nishi H, Kimura A, Harada H, Adachi K, Koga Y, Sasazuki T, et al. Possible gene dose effect of a mutant cardiac beta-

- myosin heavy chain gene on the clinical expression of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;200:549-56.
5. Ho CY, Lever HM, DeSanctis R, Farver CF, Seidman JG, Seidman CE. Homozygous mutation in cardiac troponin T: implications for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2000;102:1950-5.
 6. Richard P, Charron P, Leclercq C, Ledeuil C, Carrier L, Dubourg O, et al. Homozygotes for a R869G mutation in the beta-myosin heavy chain gene have a severe form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:1575-83.
 7. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counseling. *J Med Genet.* 2005;42:e59.
 8. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1903-10.
 9. 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.
 10. Xin B, Puffenberger E, Tumbush J, Bockoven JR, Wang H. Homozygosity for a novel splice site mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene causes severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med Genet A.* 2007;143:2662-7.
 11. Zahka K, Kalidas K, Simpson MA, Cross H, Keller B, Galambos C, et al. Homozygous mutation of MYBPC3 associated with severe infantile hypertrophic cardiomyopathy at high frequency amongst the Amish. *Heart.* 2008; doi:10.1136/hrt.2007.127241.
 12. García-Castro M, Reguero JR, Álvarez V, Batalla A, Soto MI, Albaladejo V, et al. Hypertrophic cardiomyopathy linked to homozygosity for a new mutation in the myosin-binding protein C gene (A627V) suggests a dosage effect. *Int J Cardiol.* 2005;102:501-7.
 13. Nanni L, Pieroni M, Chimenti C, Simionati B, Zimbello R, Maseri A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: two homozygous cases with "typical" hypertrophic cardiomyopathy and three new mutations in cases with progression to dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309:391-8.
 14. Flashman E, Redwood C, Moolman-Smook J, Watkins H. Cardiac myosin binding protein C: its role in physiology and disease. *Circ Res.* 2004;94:1279-89.
 15. McConnell BK, Jones KA, Fatkin D, Arroyo LH, Lee RT, Aristizábal O, et al. Dilated cardiomyopathy in homozygous myosin-binding protein-C mutant mice. *J Clin Invest.* 1999;104:1235-44.