

## Artículo original

# Predictores de riesgo en una cohorte española con cardiolaminopatías. Registro REDLAMINA<sup>☆</sup>



Roberto Barriales-Villa<sup>a,b,\*</sup>, Juan P. Ochoa<sup>c</sup>, José M. Larrañaga-Moreira<sup>a</sup>, Joel Salazar-Mendiguchía<sup>c,d,e</sup>, Carles Díez-López<sup>f</sup>, María Alejandra Restrepo-Córdoba<sup>b,g,h</sup>, Jorge Álvarez-Rubio<sup>i</sup>, Ainhoa Robles-Mezcua<sup>b,j</sup>, María C. Olmo-Conesa<sup>b,h,k</sup>, Elisa Nicolás-Rocamora<sup>b,h,k</sup>, Jorge Sanz<sup>l</sup>, Eduardo Villacorta<sup>m</sup>, María Gallego-Delgado<sup>m</sup>, Raquel Yotti<sup>b,n</sup>, María Ángeles Espinosa<sup>b,n</sup>, Ana Manovel<sup>o</sup>, Luis M. Rincón-Díaz<sup>p</sup>, Juan Jiménez-Jaimez<sup>q</sup>, Francisco J. Bermúdez-Jiménez<sup>q</sup>, M. Teresa Basurte-Elorz<sup>f</sup>, Vicente Climent-Payá<sup>s</sup>, María I. García-Álvarez<sup>s</sup>, José Fernando Rodríguez-Palomares<sup>b,t</sup>, Javier Limeres-Freire<sup>b,t</sup>, Ainhoa Pérez-Guerrero<sup>u</sup>, Eva M. Cantero-Pérez<sup>v</sup>, María L. Peña-Peña<sup>v</sup>, Julián Palomino-Doza<sup>b,w</sup>, María G. Crespo-Leiro<sup>a,b</sup>, José M. García-Pinilla<sup>b,j</sup>, Esther Zorio<sup>b,l</sup>, Tomás Ripoll-Vera<sup>i</sup>, Pablo García-Pavía<sup>b,g,h,x</sup>, Martín Ortiz-Genga<sup>c</sup> y Lorenzo Monserrat<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Cardiología, Health in Code, A Coruña, España

<sup>d</sup> Unidad de Genética Clínica y Biología Molecular, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>e</sup> Departamento de Genética, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

<sup>f</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>h</sup> Red Europea de Referencia para enfermedades del corazón raras, de baja prevalencia y complejas (ERN GUARD-Heart), España

<sup>i</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (iDisBA), Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>j</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, España

<sup>k</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>l</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Muerte Súbita y Mecanismos de Enfermedad (CaFaMuSME), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>m</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>n</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>o</sup> Unidad de Hemodinámica y Ecocardiografía, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>p</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>q</sup> Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.Granada), Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>r</sup> Área del Corazón, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>s</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario General de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

<sup>t</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>u</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>v</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares y Unidad de Imagen, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>w</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>x</sup> Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 16 de diciembre de 2019

Aceptado el 3 de marzo de 2020

On-line el 19 de mayo de 2020

## Palabras clave:

Genética

Miocardopatía dilatada

LMNA

Sexo

Missense

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Según las guías de muerte súbita, se debe considerar un desfibrilador automático implantable (DAI) para los pacientes con miocardiopatía dilatada debida a variantes en el gen de la lamina (LMNA) con al menos 2 factores: varones, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45%, taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) y variantes no missense. Nuestro objetivo es describir las características clínicas de una cohorte española de pacientes con cardiolaminopatías (registro REDLAMINA) y evaluar los criterios de riesgo vigentes.

**Métodos:** Se evaluó la relación entre factores de riesgo y eventos cardiovasculares en una cohorte de 140 portadores de variantes en LMNA (54 probandos, 86 familiares, edad ≥ 16 años). Se consideró: a) evento arritmico mayor (EAM) si hubo descarga apropiada del DAI o muerte súbita, y b) muerte por insuficiencia cardíaca, incluidos los trasplantes.

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.040>

<sup>☆</sup> En el material adicional se indica la lista completa de investigadores y centros participantes en el registro REDLAMINA.

\* Autor para correspondencia: Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, As Xubias s/n, 15006 A Coruña, España.

Correo electrónico: rbarrialesv@gmail.com (R. Barriales-Villa).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.002>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Resultados:** Se identificaron 11 variantes nuevas y 21 previamente publicadas. La FEVI < 45% ( $p = 0,001$ ) y la TVNS ( $p < 0,001$ ) se relacionaron con los EAM, pero no el sexo o el tipo de variante (*missense* frente a no *missense*). La FEVI < 45% ( $p < 0,001$ ) fue el único factor relacionado con la muerte por insuficiencia cardiaca.

**Conclusiones:** En el registro REDLAMINA, los únicos 2 predictores asociados con EAM fueron la TVNS y la FEVI < 45%. No se debería considerar grupo de bajo riesgo a las portadoras de variantes *missense* con TVNS o FEVI < 45%. Es importante individualizar la estratificación del riesgo de los portadores de variantes *missense* en LMNA, porque no todas tienen el mismo pronóstico.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry

### ABSTRACT

Keywords:  
Genetics  
Dilated cardiomyopathy  
LMN  
Sex  
Missense

**Introduction and objectives:** According to sudden cardiac death guidelines, an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) should be considered in patients with LMNA-related dilated cardiomyopathy (DCM) and  $\geq 2$  risk factors: male sex, left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45%, nonsustained ventricular tachycardia (NSVT), and nonmissense genetic variants. In this study we aimed to describe the clinical characteristics of carriers of LMNA genetic variants among individuals from a Spanish cardiac-laminopathies cohort (REDLAMINA registry) and to assess previously reported risk criteria.

**Methods:** The relationship between risk factors and cardiovascular events was evaluated in a cohort of 140 carriers (age  $\geq 16$  years) of pathogenic LMNA variants (54 probands, 86 relatives). We considered: a) major arrhythmic events (MAE) if there was appropriate ICD discharge or sudden cardiac death; b) heart failure death if there was heart transplant or death due to heart failure.

**Results:** We identified 11 novel and 21 previously reported LMNA-related DCM variants. LVEF < 45% ( $P = .001$ ) and NSVT ( $P < .001$ ) were related to MAE, but not sex or type of genetic variant. The only factor independently related to heart failure death was LVEF < 45% ( $P < .001$ ).

**Conclusions:** In the REDLAMINA registry cohort, the only predictors independently associated with MAE were NSVT and LVEF < 45%. Therefore, female carriers of missense variants with either NSVT or LVEF < 45% should not be considered a low-risk group. It is important to individualize risk stratification in carriers of LMNA missense variants, because not all have the same prognosis

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable

LMNA: gen de la lamina

MCD: miocardiopatía dilatada

MS: muerte súbita

TVNS: taquicardia ventricular no sostenida

TxC: trasplante cardiaco

estratificación, a una mujer con MCD portadora de una variante *missense* en LMNA con TVNS o FEVI < 45% no se le recomendaría el implante de un DAI.

Los objetivos de este estudio son: a) la caracterización clínica de nuestra población de pacientes con MCD por variantes en LMNA y de sus familiares (portadores sanos o afectados); b) la descripción de nuevas variantes genéticas en LMNA y de posibles correlaciones genotipo-fenotipo, y c) la reevaluación de los factores de riesgo arrítmico previamente descritos en nuestra cohorte.

## INTRODUCCIÓN

Las variantes genéticas en el gen de la lamina (LMNA) originan del 5 al 10% de los casos de miocardiopatía dilatada (MCD). La MCD por LMNA se asocia con trastornos de la conducción, arritmias auriculares y ventriculares, alta incidencia de muerte súbita (MS) precoz y/o progresión a insuficiencia cardiaca terminal<sup>1-5</sup>.

Las guías americana y europea de muerte súbita recomiendan el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) a estos pacientes cuando presentan 2 o más de los siguientes factores de riesgo: taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45% en la evaluación inicial, sexo masculino y mutaciones distintas de las *missense* (inserciones, deleciones, truncamientos o mutaciones que afectan al *splicing*)<sup>6,7</sup>. Recientemente, se ha propuesto una nueva puntuación de riesgo arrítmico basado en los factores de riesgo anteriores, pero que considera la FEVI como una variable continua e incluye un nuevo factor, el bloqueo auriculoventricular (BAV) de primer grado o mayor. Esta puntuación indica el implante de un DAI si el riesgo de MS a los 5 años es  $\geq 7\%$ <sup>8</sup>. Por ambos métodos de

## MÉTODOS

Se recopilaron retrospectivamente los datos de pacientes con MCD por LMNA seguidos en 18 servicios de cardiología españoles: «Registro español de cardiolaminopatías en adultos» (registro REDLAMINA). Se incluyó a los portadores de edad  $\geq 16$  años en la primera evaluación cardiaca. Se definió como cardiolaminopatía la presencia de una variante genética patógena o probablemente patógena en el gen LMNA de un paciente con un fenotipo predominantemente cardiaco (MCD o miocardiopatía hipocinética no dilatada), trastornos de la conducción cardiaca, arritmias ventriculares o supraventriculares o MS a una edad temprana. Se incluyó en el análisis a todos los familiares portadores de la variante patogénica en LMNA identificados en el cribado familiar, independientemente de su estado clínico (sanos o no). Se recogieron datos de la primera visita de cardiología y la última visita de seguimiento. Estos datos incluyeron antecedentes médicos personales y familiares, resultados de estudio genético, clase funcional y datos relevantes del ecocardiograma, el electrocardiograma, el Holter electrocardiográfico y las imágenes de resonancia magnética. La información anonimizada se centralizó y analizó en el Complejo

Hospitalario Universitario A Coruña, España. El estudio se aprobó por el comité de ética local (código de registro: 2017/300). En el [material adicional](#) se pueden consultar los métodos completos.

Los estudios genéticos se realizaron en cada centro participante de acuerdo con los protocolos locales, y el periodo de reclutamiento se extendió de 1999 a 2018. Las variantes genéticas se dividieron en no *missense* (inserción, delección, truncamiento o que afecta al *splicing*) y *missense*.

Para determinar la patogenicidad de las variantes identificadas, se aplicaron las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica y la Asociación de Patología Molecular<sup>9</sup>. La clasificación final de cada variante se acordó por consenso entre 2 cardiólogos con experiencia en la interpretación de variantes genéticas. Las variantes consideradas no patógenas, las probablemente benignas y las de significado incierto se excluyeron del estudio.

También se excluyeron las variantes genéticas no relacionadas con fenotipos predominantemente cardíacos (lipodistrofia, síndrome metabólico, polineuropatías, etc.) ([tabla 1 del material adicional](#) y [tabla 2 del material adicional](#)).

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la *t* de Student o la prueba de la *U* de Mann-Whitney según la distribución de valores. Las variables no continuas se expresan en frecuencias absolutas y relativas y se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis se realizó utilizando el *software* R, versión 3.4.3 (*The R Foundation for Statistical Computing Platform*).

Se consideraron los siguientes eventos combinados: a) evento arritmico mayor (EAM) si hubo descarga apropiada del DAI o MS, y b) muerte por insuficiencia cardiaca (MIC) si hubo trasplante de corazón (TxC) o muerte por insuficiencia cardiaca.

La probabilidad acumulada de EAM y MIC se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier. Los factores se compararon mediante *log-rank test* (Mantel-Cox). Se consideró inicio de seguimiento la visita en que se diagnosticó al paciente. El análisis de regresión de Cox se utilizó para identificar predictores independientes de eventos; las razones de riesgo y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) para los puntos finales se calcularon con los modelos de riesgos proporcionales de Cox, incluido el sexo, el tipo de variante genética (no *missense* frente a *missense*), FEVI  $< 45\%$ , BAV de primer grado, BAV completo o cualquier grado de BAV y presencia de TVNS como covariables.

## RESULTADOS

Se recogieron datos de 222 portadores de variantes en *LMNA*. Se excluyó a 6 pacientes de una familia por ausencia de seguimiento. Se excluyó a 60 portadores porque sus variantes se consideraron no patógenas o su fenotipo era diferente del definido como cardiolaminopatía y a 16 portadores menores de 16 años en la evaluación inicial. Finalmente, se incluyó en el análisis a 140 portadores (54 probandos y 86 familiares) ([tabla 3 del material adicional](#)). La mediana [intervalo intercuartílico] de seguimiento fue 5,0 [2,0-9,25] años para los probandos y 3,0 [1,0-6,0] años para los familiares.

### Variantes genéticas identificadas en el registro REDLAMINA

En la cohorte del registro REDLAMINA, se identificaron 11 variantes patogénicas nuevas (4 *missense* y 7 no *missense*) y

21 previamente descritas (16 *missense* y 5 no *missense*) ([tabla 1 del material adicional](#)). La variante más frecuente fue la p.Arg190Trp, descrita en 16 portadores de 5 familias diferentes.

### Características clínicas

Las características clínicas de la cohorte se resumen en la [tabla 1](#) y, más en detalle, la [tabla 3 del material adicional](#). No se encontraron diferencias significativas entre mujeres y varones en la edad al primer contacto médico, los síntomas, la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), la miopatía clínica o los factores de riesgo coronario. La dilatación ventricular izquierda y la disfunción sistólica fueron más comunes en los varones. Hubo una alta incidencia de trastornos de la conducción cardiaca, con un 42,9% de los portadores con algún grado de BAV y un 17,9% con BAV de tercer grado, que fue más frecuente en los varones, pero sin significación estadística ( $p = 0,057$ ).

### Desfibriladores cardiacos

Se implantó un DAI a 62 portadores, con mayor frecuencia varones (41/71; 58%) que mujeres (21/69; 30%) ( $p = 0,003$ ). Del total de dispositivos implantados, el 90% (56 portadores: 20 mujeres y 36 varones) fueron en prevención primaria y el 10% (6 portadores: 5 varones y 1 mujer), en prevención secundaria.

### Eventos

Al final del seguimiento, se documentaron 7 MS, 4 en probandos y 3 en familiares detectados durante la evaluación familiar. Hubo 5 MS entre los 78 portadores que no recibieron un dispositivo ([tabla 3 del material adicional](#)).

Solo hubo 1 muerte por insuficiencia cardiaca avanzada (1 probando con contraindicaciones para TxC). Hubo más TxC en los probandos (17/52; 32,7%) que en los familiares (12/88; 13,6%) ( $p = 0,007$ ). En el subgrupo de portadores que recibieron un DAI, el proporción de descargas apropiadas en probandos y familiares fue similar (11/36 [27,9%] frente a 6/26 [22,2%];  $p = 0,6$ ).

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de los eventos (fenómenos embólicos, MS, descarga de DAI o TxC) entre varones y mujeres ([tabla 1](#)).

### Grupo de portadores con bajo riesgo según las guías y la puntuación de Wahbi et al.

Se detectó a 2 portadores con bajo riesgo que sufrieron una MS (ambos portadores de la variante p.Arg190Trp). A los demás portadores que sufrieron una MS o tuvieron una descarga apropiada del DAI, se los detectó por las guías o por la puntuación de Wahbi et al.<sup>6-8</sup> ([tabla 3 del material adicional](#)).

### Análisis de supervivencia

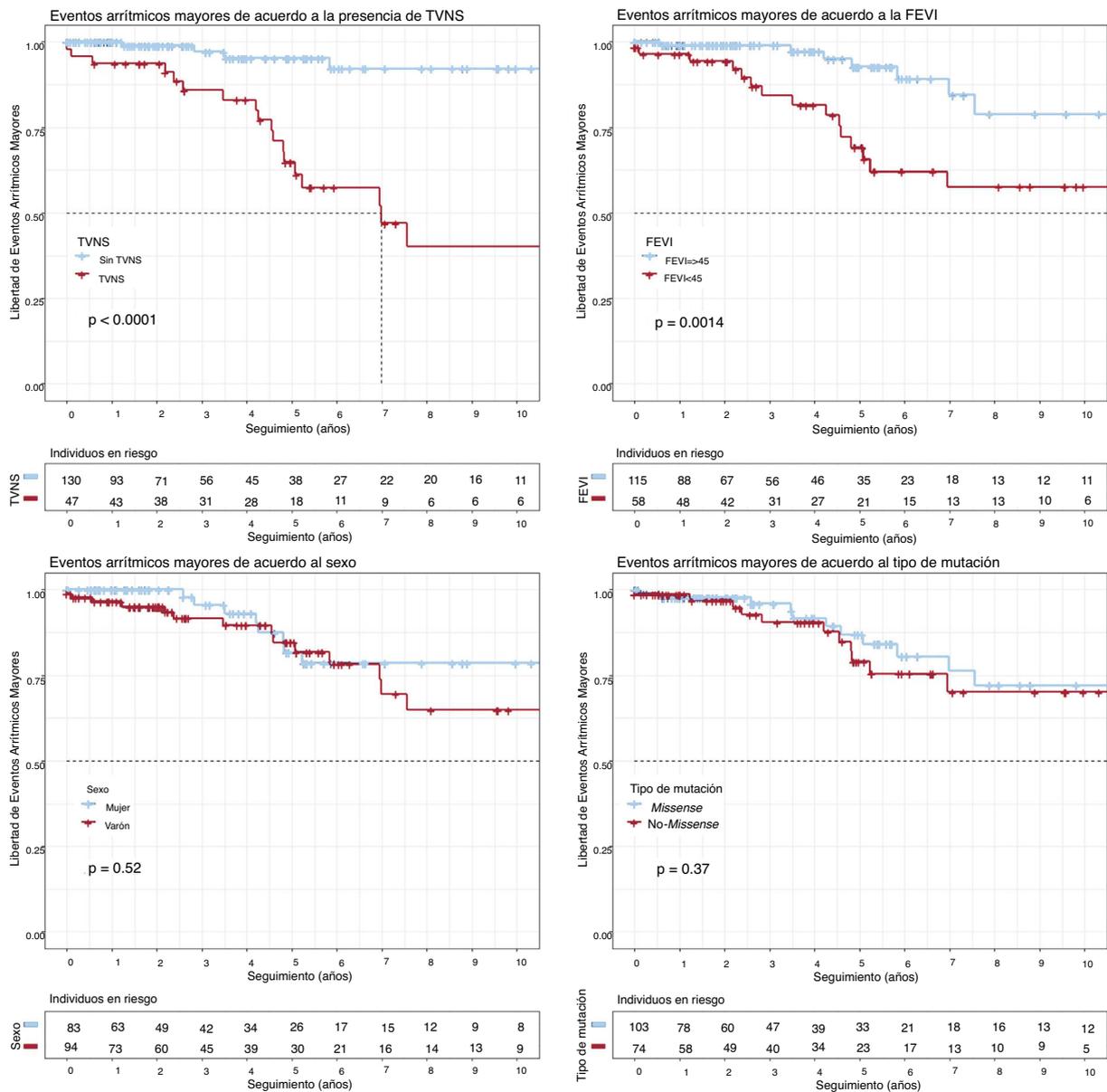
EAM ([figura 1](#))

Una FEVI  $< 45\%$  al inicio del seguimiento ( $p = 0,001$ ) y la TVNS ( $p < 0,001$ ) se asociaron con una peor supervivencia. Ambos factores se asociaron independientemente con los EAM en el modelo de regresión de Cox, con *hazard ratio* (HR) = 3,29 (IC95%, 1,32-8,19) y HR = 8,29 (IC95%, 2,72-25,3) respectivamente ([tabla 2](#)). No se encontraron diferencias significativas con el tipo

**Tabla 1**Diferencias en las características y los eventos clínicos entre varones y mujeres portadores de variantes en *LMNA* en la cohorte del registro REDLAMINA

	Varones (n = 71)	Mujeres (n = 69)	p
<i>Edad al primer contacto médico (años)</i>	42,8 ± 14,5	38,0 ± 12,8	0,40
<i>Probandos</i>	31 (43,7)	23 (33,3)	0,21
<i>Síntomas en el primer contacto médico</i>			
Disnea	21 (29,6)	14 (20,3)	0,20
Síncope	2 (2,8)	3 (4,3)	0,97
Mareo	3 (4,2)	3 (4,3)	0,70
Dolor torácico	0	2 (2,9)	0,42
Palpitaciones	6 (8,5)	6 (8,7)	0,95
Asintomáticos	39 (44,9)	41 (59,4)	0,59
<i>Clase funcional de la NYHA</i>			
I	37 (52,1)	45 (65,2)	
II	16 (22,5)	13 (18,8)	
III	13 (18,3)	8 (11,5)	
IV	4 (5,6)	2 (2,9)	
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>			
Hipertensión arterial	16 (22,5)	12 (17,4)	0,44
Diabetes mellitus	4 (5,6)	2 (2,8)	0,72
Dislipemia	12 (16,9)	7 (10,1)	0,32
Enolismo	2 (2,8)	1 (1,4)	0,57
<i>Elevación de creatinina</i>	9 (13,6)	11 (18,0)	0,49
<i>Miopatía clínica</i>	17 (23,9)	17 (24,6)	0,92
<i>Lipodistrofia</i>	3 (4,2)	2 (2,9)	0,67
<i>Variante genética missense</i>	38 (53,5)	37 (53,6)	0,99
<i>Datos del ECG/Holter</i>			
Ritmo sinusal	47 (66,2)	47 (68,1)	0,95
Fibrilación auricular	18 (25,4)	20 (29,0)	0,62
Ritmo nodular	3 (4,2)	1 (1,4)	0,63
Aleteo auricular	3 (4,2)	1 (1,4)	0,63
<i>Trastornos de la conducción</i>			
BAV de primer grado	13 (18,3)	14 (20,3)	0,76
BAV de segundo grado	4 (5,6)	5 (5,8)	0,69
BAV de tercer grado	17 (23,9)	8 (11,6)	0,056
Bloqueo de rama izquierda	11 (15,7)	17 (24,6)	0,25
Bloqueo de rama derecha	11 (15,7)	2 (2,9)	0,009
TVNS	28 (39,4)	15 (21,7)	0,023
Implante de marcapasos	23 (24,4)	13 (15,7)	0,10
Implante de DAI	41 (57,7)	21 (30,4)	0,003
<i>Datos ecocardiográficos/RMC</i>			
DTDVI	54,9 ± 6,8	49,5 ± 6,4	< 0,001
Dilatación del VI	36 (50,7)	14 (20,3)	< 0,001
FEVI (%)	45,3 ± 14,9	52,9 ± 16,7	0,007
FEVI < 45%	33 (46,5)	20 (29,0)	0,033
Diámetro de la AI	41,9 ± 8,5	38,1 ± 7,2	0,006
RMC	27 (38,0)	25 (36,2)	0,83
Realce tardío de gadolinio	14/27 (51,9)	9/25 (36,0)	0,25
<i>Eventos</i>			
Descarga apropiada del DAI	11/41 (26,8)	6/21 (28,5)	0,89
Trasplante cardíaco	19 (28,2)	10 (14,5)	0,073
Embolia	5 (7,0)	9 (13,0)	0,24
Muerte súbita	4 (5,6)	3 (4,3)	0,83

AI: aurícula izquierda; BAV: bloqueo auriculoventricular; DAI: desfibrilador automático implantable; DTDVI: diámetro telediastólico del VI; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del VI; NYHA: *New York Heart Association*; RMC: resonancia magnética cardíaca; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; VI: ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.



**Figura 1.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para TVNS, FEVI < 45%, sexo y tipo de variante genética (*missense* frente a *no missense*). Objetivo compuesto: eventos arrítmicos mayores (descarga apropiada del DAI/muerte súbita) desde el inicio del seguimiento. DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

de variante genética ( $p = 0,37$ ), el sexo ( $p = 0,52$ ), el BAV completo ( $p = 0,55$ ) o cualquier grado de BAV ( $p = 0,32$ ).

La supervivencia acumulada libre de EAM para portadores con 0, 1 (TVNS o FEVI < 45%) o 2 (TVNS y FEVI < 45%) factores de riesgo

se puede ver en la [figura 2](#). Solo 1 portador sin factores de riesgo sufrió un EAM; la supervivencia libre de MS a los 5 años de seguimiento fue del 82,3% con un solo factor de riesgo y del 50,7% con 2 ( $p < 0,001$ ).

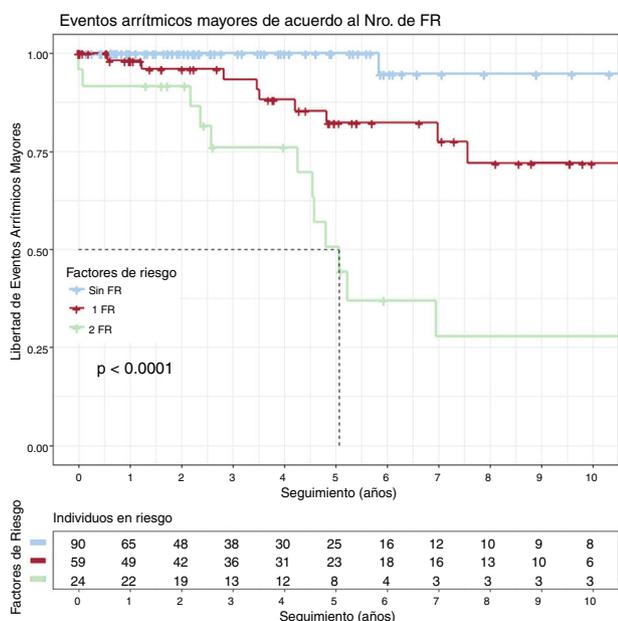
**Tabla 2**

Evaluación de los factores de riesgo clásicos de los diferentes eventos combinados en portadores de variantes genéticas en LMNA de la cohorte del registro REDLAMINA (modelo de regresión de Cox)

Factores de riesgo (primera visita)	Evento arrítmico mayor		Muerte por insuficiencia cardiaca	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
FEVI < 45%	3,29 (1,32-8,19)	0,010	34,6 (7,10-168,63)	< 0,001
TVNS	8,29 (2,72-25,3)	< 0,001	0,64 (0,26-1,59)	0,343
Sexo masculino	1,28 (0,52-3,17)	0,587	0,98 (0,42-2,29)	0,961
Variante <i>no missense</i>	1,15 (0,47-2,83)	0,751	0,28 (0,09-0,82)*	0,021

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%, intervalo de confianza del 95%; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

\* HR = 3,57 (IC95%, 1,21-11,11) para variantes *missense*.



**Figura 2.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de evento arrítmico mayor estratificado por 2 factores de riesgo independientes: taquicardia ventricular no sostenida y fracción de eyección de ventrículo izquierdo < 45% en la primera visita cardiológica. FR: factores de riesgo.

### MIC (figura 3)

La supervivencia de los pacientes con FEVI < 45% en el primer contacto fue significativamente menor ( $p < 0,001$ ), así como la de los portadores de variantes *missense* ( $p = 0,007$ ). Solo una FEVI < 45% se asoció independientemente con la muerte por insuficiencia cardiaca o TxC en el modelo de regresión de Cox (HR = 25,1; IC95%, 5,76-109,18). No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo ( $p = 0,37$ ) o la presencia de TVNS ( $p = 0,84$ ).

### Descripción de los portadores de la variante *missense* p.Arg190Trp

Se describió a 16 portadores, con 7 TxC y 2 MS. Un varón asintomático de 28 años con dilatación ligera del ventrículo izquierdo y FEVI normal sufrió una MS durante el sueño. Tenía un Holter y una ergometría normales. Su madre, también portadora de p.Arg190Trp, fue diagnosticada a los 43 años de MCD con FEVI del 40% y fibrilación auricular revertida a ritmo sinusal y sin TVNS en el estudio Holter. Falleció repentinamente estando con tratamiento médico en NYHA II.

## DISCUSIÓN

Nuestra serie, en la que se evaluó una cohorte española de pacientes con cardiolaminopatías y sus familiares portadores, proporciona información novedosa sobre la relevancia clínica y el pronóstico de esta afección. Se describen en detalle las características clínicas de 140 portadores con 32 variantes en *LMNA* (11 nuevas y 21 previamente descritas) relacionadas con la MCD, lo que contribuye al conocimiento actual sobre las correlaciones genotipo-fenotipo (tabla 3 del material adicional). Además, se reevaluaron los criterios actuales de estratificación de riesgo. En la cohorte del registro REDLAMINA:

- Las mujeres mostraron el mismo riesgo de EAM o MIC que los varones.
- La FEVI < 45% es el único factor relacionado de manera independiente con la MIC, mientras que el sexo y la TVNS no resultan predictores significativos.
- No se encontraron diferencias según el tipo de variante (no *missense* frente a *missense*) en EAM, pero sí se detectó que algunas variantes *missense* podrían compartir el mal pronóstico de las no *missense*.

### Recomendaciones actuales sobre el implante de desfibrilador automático implantable

Las guías americana y europea recomiendan el implante de un DAI si el paciente tiene 2 o más de los siguientes factores de riesgo: FEVI < 45%, TVNS, variante no *missense* o sexo masculino. Wahbi et al.<sup>6-8</sup>, en una nueva puntuación, agregan el BAV de primer grado o más avanzado y la FEVI como variable lineal. Estas recomendaciones se basan principalmente en un artículo de 2012 de Van Rijsingen et al.<sup>10</sup>, que publicaron una cohorte europea (6 países) que incluía a 109 familias con un total de 269 portadores. Wahbi et al.<sup>8</sup> también utilizaron datos de esta cohorte.

### Relación entre el tipo de variante genética en *LMNA* y pronóstico

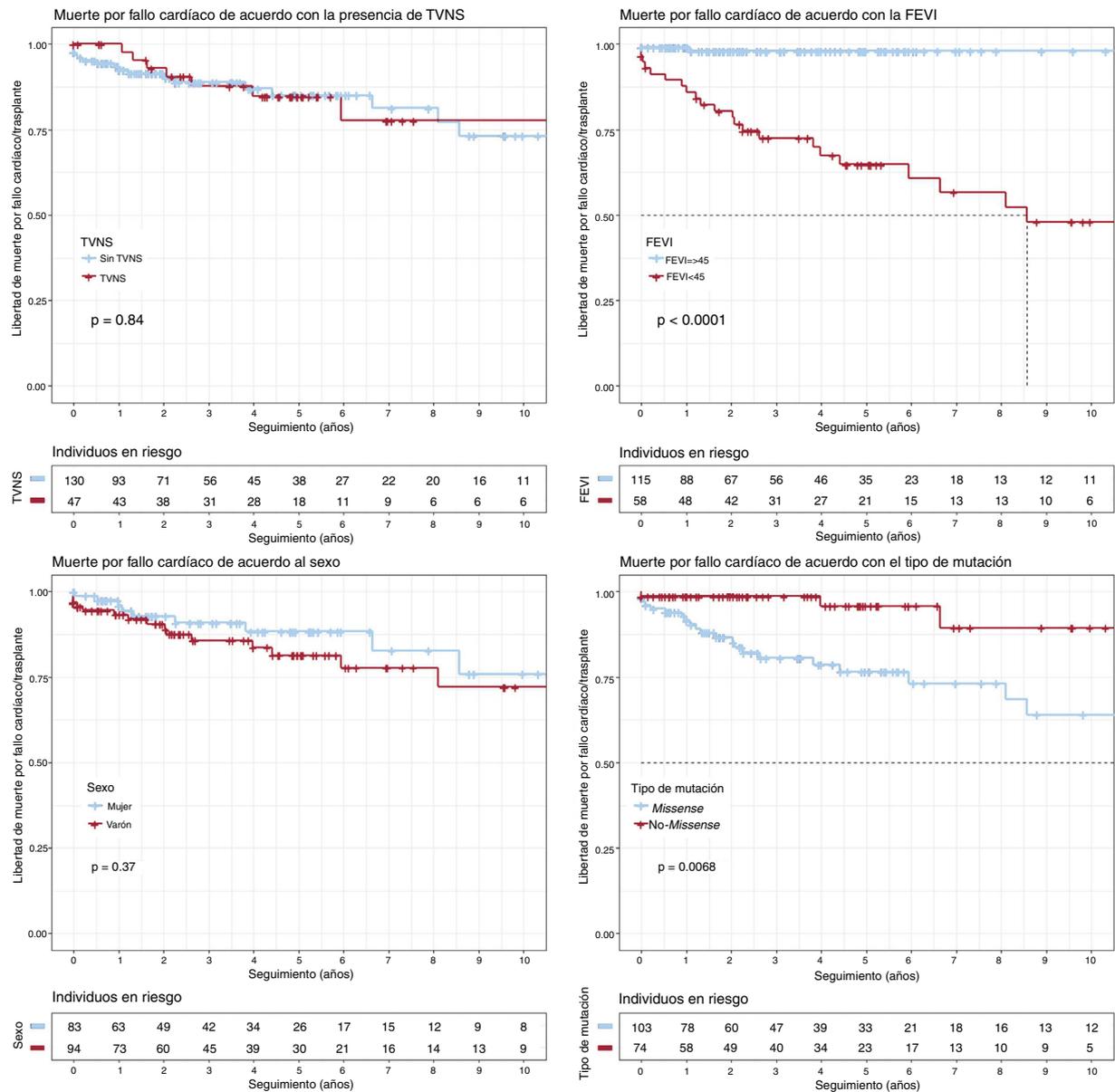
Según las recomendaciones actuales, la presencia de una variante no *missense* en *LMNA* confiere un peor pronóstico que una *missense*<sup>6-8</sup>. Sin embargo, nuestro estudio no confirma esta diferencia.

Una posible explicación es la patogenicidad atribuida a algunas de las variantes incluidas en el estudio original de Van Rijsingen et al.<sup>10</sup>. Como un criterio de patogenicidad, las variantes recogidas en su cohorte estaban ausentes en al menos 150 controles étnicamente compatibles. Sin embargo, de las 37 variantes genéticas *missense* incluidas en el artículo original, al menos 6 (p.Lys117Arg, p.Arg397Cys, p.Arg545His, p.Ser573Leu, p.Gly638Arg y p.Arg644Cys) podrían clasificarse actualmente como variantes de significado incierto o probablemente no patógenas (tabla 4 del material adicional). Todas estas variantes tienen frecuencias bajas pero significativas en las bases de datos públicas, como gnomAD<sup>11</sup>, y se clasifican como variantes de significado incierto o posibles variantes no patógenas en ClinVar<sup>12</sup>. Con la información disponible en 2012, era imposible realizar esta comprobación. Estas variantes se encontraron en 12 casos índice y 19 familiares que deberían haber sido excluidos del análisis. La inclusión de variantes de *LMNA* no patógenas y, por lo tanto, la inclusión de MCD de otras etiologías que podrían haber tenido un curso más benigno podrían explicar el pronóstico diferente observado en los portadores de variantes genéticas *missense*.

En la puntuación de Wahbi et al., los autores no mencionan qué variantes genéticas se incluyeron en el estudio, por lo que es imposible confirmar su patogenicidad. También incluyeron a pacientes con fenotipos diferentes de la cardiolaminopatía (72 pacientes con lipodistrofia, 65 con Emery-Dreifuss, etc.) de modo que podrían haber influido en sus resultados<sup>8,13</sup>.

En el registro REDLAMINA se incluyeron solo variantes genéticas patógenas y muy probablemente patógenas (según los criterios actuales)<sup>9</sup> y se excluyeron todas las variantes que no están claramente relacionadas con el fenotipo de cardiolaminopatía como se define en la sección «Métodos» (tabla 1 del material adicional y tabla 2 del material adicional).

La otra posible explicación para la discrepancia de resultados es que no todas las variantes *missense* patógenas incluidas en estos



**Figura 3.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para TVNS, FEVI < 45%, sexo y tipo de variante genética (*missense* frente a no *missense*). Objetivo compuesto: muerte por insuficiencia cardíaca o trasplante cardíaco desde el inicio del seguimiento. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

estudios tienen el mismo pronóstico. Es posible que las variantes genéticas *missense* incluidas en la cohorte del registro REDLAMINA puedan estar asociadas con un peor pronóstico que las incluidas en la cohorte europea y la cohorte de Wahbi et al.<sup>8</sup>.

**Diferencias entre varones y mujeres**

En el presente registro, el riesgo de EAM y MIC fue similar en varones y mujeres. Sin embargo, el número de DAI implantados a varones fue mayor que el de mujeres (tabla 1). Aunque se pudiera pensar que este hecho se debe a la aplicación estricta de las guías (ya que el sexo masculino es un factor de riesgo), en el registro REDLAMINA cada centro ha aplicado criterios propios en cuanto a implante de DAI (tabla 3 del material adicional). Esta actitud no es infrecuente en casos de enfermedades raras asociadas con eventos de MS.

En nuestra cohorte, los varones tenían una FEVI más baja en el primer contacto y, aunque el número de TxC fue mayor en varones que en mujeres, no hubo diferencias significativas por sexo en la incidencia de este evento durante el seguimiento (figura 3). Tampoco se hallaron diferencias entre varones y mujeres en los eventos finales combinados (EAM y MIC) o los fenómenos embólicos, MS, BAV, implante de marcapasos o descarga del DAI (tabla 1).

La inclusión de variantes *missense* no patógenas en estudios previos y el diferente pronóstico de algunas variantes *missense* podrían haber condicionado los resultados de las cohortes previas<sup>10,14</sup>.

**Variantes *missense* en LMNA de «bajo riesgo»**

Se han descrito en la literatura variantes *missense* de «bajo riesgo» con efecto fundador. Así las variantes p.Arg331Gln

(58 portadores) y p.Arg216Cys (36 portadores) se han asociado con una presentación tardía y un buen pronóstico comparadas con otras variantes patógenas en *LMNA*<sup>15,16</sup>. Captur et al.<sup>17,18</sup> realizaron un estudio de todas las variantes genéticas en *LMNA* publicadas y su relación con el fenotipo descrito, y encontraron que las arritmias ventriculares malignas ocurren con mayor frecuencia en el grupo de portadores de variantes no *missense*, pero es interesante que observarn que no todas las variantes *missense* confieren el mismo pronóstico.

### Variantes *missense* en *LMNA* de «alto riesgo»

Por otro lado, hay variantes *missense* en *LMNA* asociadas con «mal pronóstico». Un claro ejemplo es la variante descrita con más frecuencia en el registro REDLAMINA: p.Arg190Trp. En el registro REDLAMINA se describe a 2 portadores de esta variante *missense* que, según los criterios de riesgo establecidos (guías y puntuación de Wahbi et al.<sup>8</sup>), no precisarían el implante de DAI y sin embargo sufrieron una MS. Estos 2 portadores tenían solo 1 factor de riesgo (el varón por su sexo y la mujer porque su FEVI estaba reducida). Si se hubiera aplicado la puntuación de Wahbi et al., tampoco se habría indicado el implante de un DAI (< 7%). Pero si se revisa la literatura sobre esta variante, probablemente se debería considerarla de «alto riesgo». Al menos 19 artículos proporcionan información clínica sobre 23 familias afectadas, con alta incidencia de TxC, MS e insuficiencia cardiaca. Mencionaron por primera vez esta variante Arbustini et al.<sup>19</sup> en 2002, en una familia italiana con MCD y MS súbita. Posteriormente se ha descrito en varias ocasiones en otras familias europeas, asiáticas y americanas, siempre asociada con pronósticos desfavorables (tabla 5 del material adicional).

### Los criterios de riesgo actuales subestiman el riesgo de las variantes *missense*

Nuestros datos indican que los criterios de riesgo actuales en las cardiopatías no son apropiados para portadores de variantes *missense*, porque no todas ellas comparten el mismo pronóstico. Las guías americana y europea y la puntuación de Wahbi et al. subestiman el riesgo de estas variantes *missense*<sup>6-8</sup>. Los trabajos de Van Rijsingen et al.<sup>10,14</sup> y Wahbi et al.<sup>8</sup>, aparte de las limitaciones ya mencionadas, no proporcionan datos clínicos que permitan saber qué eventos están relacionados con cada variante en particular<sup>13</sup>. Consideramos que es esencial desarrollar registros internacionales para compartir información clínica sobre variantes *missense* en *LMNA* que permitan inferir información pronóstica de ellos y ayuden a la estratificación del riesgo de MS.

Las recomendaciones actuales sobre el implante de DAI en las cardiopatías son una buena estrategia, pero pueden subestimar el riesgo de MS de algunas variantes *missense* y para las mujeres. Se necesitan más estudios que, venciendo las limitaciones referidas, aborden estos aspectos.

### Limitaciones

El registro REDLAMINA tiene las limitaciones de un estudio retrospectivo y multicéntrico. La mayoría de los centros participantes son centros de referencia con programas de TxC, por lo que podría haber un sesgo de selección en cuanto a la gravedad de los pacientes incluidos. La cohorte del registro REDLAMINA recopiló datos de varios centros, lo que podría haber introducido un sesgo imprevisto. Nuestro tamaño muestral es más pequeño que el de los registros previamente publicados, aunque tiene la ventaja de ser de un solo país, a diferencia de los demás, con el sesgo que el distinto

tratamiento de los pacientes pudiera conllevar. El hecho de que la variante más frecuente fuera p.Arg190Trp (de la que ya se conocía un pronóstico adverso) puede influir en los resultados obtenidos.

En nuestra cohorte, hubo pocos eventos en los grupos con bajo riesgo, y no se puede sacar conclusiones definitivas, lo que puede ser una limitación de nuestro estudio. De hecho, solo se han registrado 17 EAM, frente a un número más elevado en las otras series mencionadas. Sin embargo, también hay que considerar que en estas series también se incluyeron eventos relacionados con variantes *missense* de muy dudosa patogenidad (como en la serie de van Rinjensen et al.<sup>10,14</sup>) o simplemente no ofrecen datos sobre qué variantes *missense* se han relacionado con eventos en la serie de Wahbi et al.<sup>8</sup>. Además, en el registro REDLAMINA, cuando se considera a los pacientes del grupo con «alto riesgo» (al menos 2 factores de riesgo), también se halla que no hay diferencias significativas entre varones y mujeres, como ya se había demostrado.

No a todos los pacientes incluidos en nuestro estudio se les había hecho un panel completo (mediante ultrasecuenciación masiva) de genes relacionados con la MCD, ya que algunos de los estudios más antiguos se realizaron mediante la técnica de Sanger. Esto podría suponer un sesgo, ya que los pacientes de los que solo se estudió el gen *LMNA* podrían tener una variante patogénica en otro gen que podría haber influido en el pronóstico.

El bajo número de pacientes con resonancia cardiaca realizada (52 pacientes de 140 incluidos) puede ser también una limitación de este estudio.

### CONCLUSIONES

En la cohorte del registro REDLAMINA, los únicos 2 predictores independientes asociados con EAM fueron la TVNS y la FEVI < 45%, mientras que el sexo y el tipo de variante genética (*missense* frente a no *missense*) no lo fueron. Así, no se debe considerar grupo con bajo riesgo a las portadoras de variantes *missense* con TVNS o FEVI < 45%. Para una estratificación de riesgo adecuada, se necesita individualizar el pronóstico de las variantes *missense*, ya que algunas de estas en *LMNA* pueden tener un pronóstico tan malo como las variantes no *missense*.

### AGRADECIMIENTOS

A Cristina Martínez-Veira, Diana Castro-Dios, Efrén Freije-Botana y David Martos por su inestimable ayuda con el registro REDLAMINA.

### FINANCIACIÓN

Este trabajo recibió una subvención del «Proyecto de investigación de la Sección de Insuficiencia Cardiaca 2017 de la Sociedad Española de Cardiología» y subvenciones del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) [PI14/0967, PI15/01551, AC16/0014] y ERA-CVD *Joint Transnational Call* 2016 (Genprovic). Las subvenciones de ISCIII y del Ministerio de Economía y Competitividad de España están respaldadas por el Plan Estatal de I+D+i 2013–2016: Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) «Una forma de hacer Europa». El Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda y el Hospital Virgen de la Arrixaca son miembros de la Red Europea de Referencia para enfermedades del corazón raras, de baja prevalencia y complejas (ERN GUARD-Heart). Los financiadores no han intervenido en el diseño, la recopilación, el análisis o la interpretación de los datos o en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

## CONFLICTO DE INTERESES

L. Monserrat es CEO de Health in Code S.L. Los demás autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Las variantes genéticas en el gen de la lamina (*LMNA*) causan del 5 al 10% de las MCD y se asocian con trastornos de la conducción, arritmias, MS precoz, MIC o TxC. Según las guías, se debe considerar el DAI cuando hay 2 o más de los siguientes factores de riesgo: sexo masculino, FEVI < 45%, TVNS y variantes no *missense*.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se describen las características de una cohorte española de 140 portadores ( $\geq 16$  años) de variantes en *LMNA* y se evalúan los criterios de riesgo vigentes. Los únicos 2 predictores asociados con MS o descarga apropiada del DAI fueron la TVNS y la FEVI < 45% y con la MIC, la FEVI < 45%, pero no el sexo o el tipo de variante genética.
- Nuestros datos indican que los criterios de riesgo actuales subestiman el riesgo de las variantes *missense*, porque no todas comparten el mismo pronóstico. No se debería considerar grupo de bajo riesgo a las portadoras de variantes *missense* con TVNS o FEVI < 45%, pues es importante individualizar el riesgo.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.002>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:771–780.

2. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of *LMNA* gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005;83:79–83.
3. van Tintelen JP, Hofstra RM, Katerberg H, et al. High yield of *LMNA* mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J*. 2007;154:1130–1139.
4. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med*. 2006;354:209–210.
5. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:981–990.
6. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1677–1749.
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Scientific Document Group on myocardial and pericardial diseases. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867.
8. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation*. 2019;140:293–302.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–424.
10. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:493–500.
11. gnomAD browser. Disponible en: <https://gnomad.broadinstitute.org/>. Consultado 3 Dic 2018.
12. ClinVar. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Consultado 3 Dic 2018.
13. Barriales-Villa R, Larrañaga-Moreira JM, Ochoa JP. Letter by Barriales-Villa et al. regarding article “Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies”. *Circulation*. 2019;140:e818–e819.
14. van Rijsingen IA, Nannenberg EA, Arbustini E, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:376–384.
15. Hoorntje ET, Bollen IA, Barge-Schaapveld DQ, et al. Lamin A/C-related cardiac disease: late onset with a variable and mild phenotype in a large cohort of patients with the lamin A/C p.(Arg331Gln) founder mutation. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10. pii:e001631.
16. Al-Saaidi RA, Rasmussen TB, Birkler RID, et al. The clinical outcome of *LMNA* missense mutations appears to be associated with the amount of mutated protein in the nuclear envelope. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1404–1412.
17. Captur G, Arbustini E, Syrris P, et al. Lamin mutation location predicts cardiac phenotype severity: combined analysis of the published literature. *Open Heart*. 2018;5:e000915.
18. Captur G, Bilińska Z, Arbustini E. Lamin missense mutations—the spectrum of phenotype variability is increasing. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1413–1416.
19. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect related disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:981–999.