



3. EFECTO FUNDADOR DE LA VARIANTE GENÉTICA P.ASN271ILE EN TNNT2 EN A CORUÑA ASOCIADA A MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA DE PRONÓSTICO BENIGNO

José María Larrañaga Moreira¹, Rosalía Peteiro Deben², Eduardo Villacorta Argüelles³, María Luisa Peña Peña⁴, Ana Isabel Rodríguez Serrano⁵, Adrián Fernández⁶, Julián Palomino-Doza⁷, Javier Limeres Freire⁸, Olga Acevedo⁹, Alejandro Rodríguez Vilela¹, Rebeca Lorca Gutiérrez¹⁰, Tomás Ripoll Vera¹¹, Raúl Franco Gutiérrez¹², Juan Pablo Ochoa Folmer² y Roberto Barriales Villa¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España, ²Health in Code, A Coruña, España, ³Unidad de Cardiopatías Familiares. Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España, ⁴Unidad de Cardiopatías Familiares. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España, ⁵Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, ⁶Fundación Favaloro, Buenos Aires - Argentina, ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, ⁸Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España, ⁹Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, Braga, Portugal, ¹⁰Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias), España, ¹¹Unidad de Cardiopatías Familiares. Hospital Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca (Illes Balears), España y ¹²Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

Resumen

Introducción y objetivos: Las variantes en el gen TNNT2 que causan miocardiopatía hipertrófica (MCH) se han considerado en general de alto riesgo, pudiendo producir eventos cardiovasculares mayores (ECVM) sin hipertrofia significativa. En A Coruña hemos identificado la variante p.Asn271Ile como causa prevalente de MCH en nuestra región, causando un fenotipo más leve que el descrito para otras variantes. El objetivo de este estudio es determinar si existe un efecto fundador, y describir las características clínicas de la misma (penetrancia, fenotipo, ECVM) comparándola con variantes en el gen asociadas previamente a un mal pronóstico.

Métodos: A través de un registro multicéntrico internacional, se identificaron portadores de la variante p.Asn271Ile (probandos y familiares), realizándose un análisis descriptivo de sus características clínicas y comparándolas con un grupo control de portadores de variantes en posición p.Arg92. Se compararon la penetrancia y los ECVM entre ambos grupos. Finalmente, se estimó la prevalencia de la variante en las familias con MCH de A Coruña y se realizó un análisis de haplotipos usando 8 microsatélites altamente polimórficos.

Resultados: Se identificaron 44 familias con MCH por la variante genética p.Asn271Ile (154 portadores). De estas, 28 familias eran de A Coruña, identificándose la variante en el 4,1% de probandos con MCH seguidos en este centro. El 58,4% de los portadores tenían MCH, con una edad media del diagnóstico de 56,3 años, significativamente menor en varones que en mujeres (51,1 vs 63,5 años, p 0,001). La mayoría (89,7%) tenía MCH septal, presentando un 18,9% obstrucción, y pocos síntomas (95,4% NYHA I-II). El grupo control estaba formado por 29 familias con variantes p.Arg92 en el gen TNNT2 (77 portadores). Al comparar ambos grupos, se observó que el diagnóstico ocurría 17,6 años más tarde en portadores de p.Asn271Ile, con penetrancia incompleta y tardía (40,3 vs 75,9% diagnosticados con 60 años, p 0,001), y presentando significativamente menos ECVM (6,7 vs 33,8%, p 0,001). Finalmente, se realizó análisis de haplotipos en 18 probandos de A Coruña encontrándose un haplotipo común de 500 kb, demostrándose un efecto fundador con la aparición de la variante hace unos 650 años.

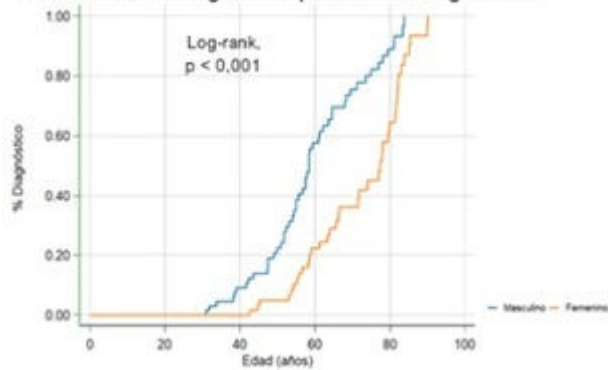
Características basales y comparación entre pacientes con miocardiopatía hipertrófica portadores de variante p.Asn271Ile vs p.Arg92

	p.Asn271Ile				p.Arg92				p global
	Varón (n = 52)	Mujer (n = 38)	Total (n = 90)	p	Varón (n = 29)	Mujer (n = 30)	Total (n = 68)	p	
Probandos	24 (46,2%)	20 (52,6%)	44 (48,9%)	0,722	14 (43,8%)	15 (41,7%)	29 (42,7%)	1	0,161
AF de MS 1º grado	1 (4,2%)	3 (15%)	4 (9,1%)	0,318	5 (41,7%)	6 (40%)	11 (40,7%)	1	0,002
Edad diagnóstico (media ± DE)	51,1 (13,7)	63,5 (12,9)	56,3 (14,7)	0,001	37 (16,3)	40,2 (17,1)	38,7 (16,7)	0,454	0,001
Grosor máximo ventrículo izquierdo (mm) (media ± DE)	17,8 (4,4)	18 (4,8)	17,9 (4,6)	0,967	20,9 (5,9)	19,8 (5,8)	20,3 (5,8)	0,378	0,002
FEVI ? 50%	4 (7,7%)	0	4 (4,4%)	0,135	6 (25%)	13 (43,3%)	19 (35,2%)	0,161	0,001
OTSVI ? 30 mmHg	9 (17,3%)	8 (21,1%)	17 (18,9%)	0,654	1 (3,5%)	0	1 (1,7%)	0,492	0,001
Realce tardío de gadolinio extenso	1 (10%)	0	1 (5,3%)	1	9 (56,3%)	7 (43,8%)	16 (50%)	0,48	0,002
Aneurisma apical	1 (1,9%)	1 (2,6%)	2 (2,2%)	1	0	1 (3%)	1 (1,7%)	1	1
NYHA III-IV último seguimiento	1 (2%)	3 (7,9%)	4 (4,6%)	0,314	4 (14,8%)	8 (24,2%)	12 (20%)	0,519	0,006
Fibrilación auricular	12 (23,1%)	10 (26,3%)	22 (24,4%)	0,724	9 (29%)	19 (54,3%)	28 (42,4%)	0,038	0,017

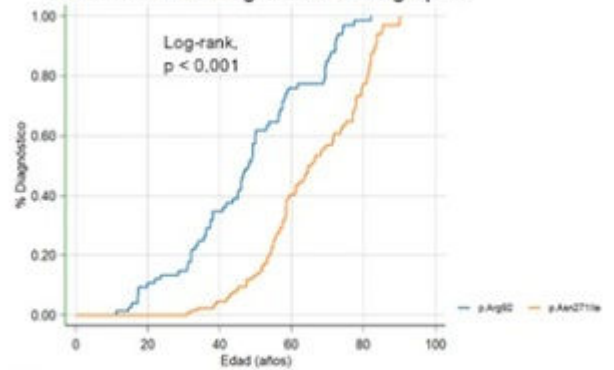
TVNS	9 (17,3%)	2 (5,3%)	11 (12,2%)	0,11	8 (27,6%)	5 (14,7%)	13 (20,6%)	0,23	0,159
Marcapasos	3 (5,8%)	1 (2,6%)	4 (4,4%)	0,154	2 (6,7%)	5 (14,7%)	7 (10,9%)	0,329	0,093
DAI	4 (7,7%)	3 (7,9%)	7 (7,8%)	1	23 (71,9%)	20 (57,2%)	46 (64,2%)	0,091	0,001
HCM-SCD Score (media $\pm$ DE)	2,3 (1,6)	2 (1,6)	2,1 (1,6)	0,4	4,1 (2,1)	3,4 (2,1)	3,7 (2,1)	0,181	0,001
ECVMs	2 (3,9%)	4 (10,5%)	6 (6,7%)	0,476*	11 (32,4%)	13 (35,1%)	24 (33,8%)	0,449*	0,001*
Arrítmico (PCA, MS, descarga DAI apropiada)	2 (3,9%)	1 (2,6%)	3 (3,3%)	0,061*	8 (23,5%)	5 (13,5%)	13 (18,3%)	0,163*	0,001*
IC (muerte IC, trasplante o implante de DAVI)	0	1 (2,6%)	1 (1,1%)	0,637*	4 (11,8%)	9 (24,3%)	13 (18,3%)	0,814*	0,001*
Muerte ACV	0	2 (5,4%)	0	0,474*	0	0	0	-	0,782*

*Logaritmo del rango. ACV: accidente cerebrovascular; AF: antecedentes familiares; DAI: desfibrilador automático implantable; DAVI: dispositivo asistencia ventricular izquierda; DE: desviación estándar; ECVMs: eventos cardiovasculares mayores; FEVI: fracción eyección ventricular izquierda; HCM-SCD: ESC *hypertrophic cardiomyopathy sudden cardiac death risk score*; IC: insuficiencia cardíaca; MS: muerte súbita; NYHA: *New York Heart Association*; OTSVI: obstrucción en tracto salida de ventrículo izquierdo; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

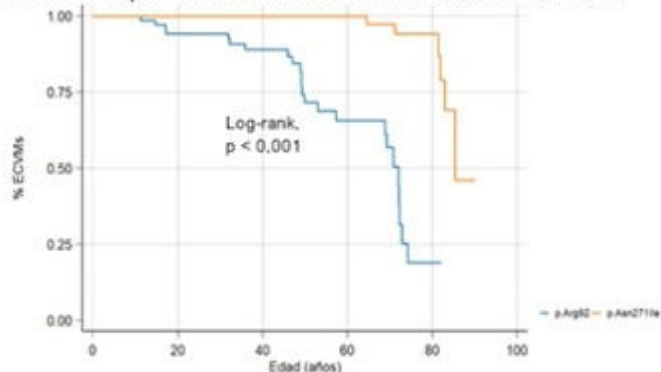
Probabilidad de diagnóstico p.Asn271Ile según sexo



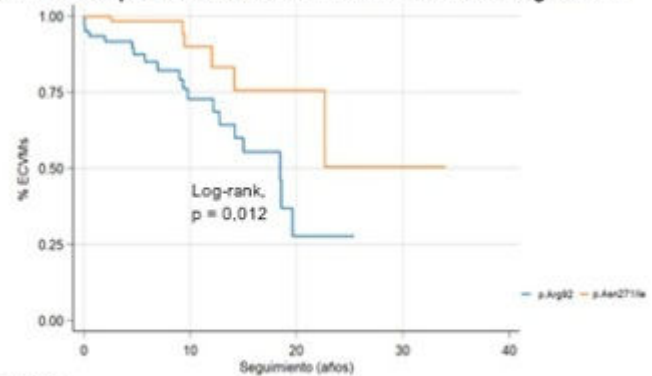
Probabilidad de diagnóstico entre grupos



Función de supervivencia libre de ECVMs desde el nacimiento



Función de supervivencia libre de ECVMs desde el diagnóstico



Curvas de supervivencia y diagnóstico

Conclusiones: La variante p.Asn271Ile en el gen TNNT2 es una variante patogénica causal de MCH, con penetrancia incompleta, presentación tardía y buen pronóstico, y efecto fundador en A Coruña.