



5008-6. MUTACIONES *MISSENSE* DEL DOMINIO ROD2 DEL GEN FLNC SE ASOCIAN A UN FENOTIPO CARDIACO CARACTERÍSTICO EN «DIENTES DE TIBURÓN» CON UN REMODELADO CARDIACO DISTINTIVO

Francisco José Bermúdez Jiménez¹, Víctor Carriel², Adrián Fernández³, Roberto Barriales-Villa⁴, Soledad García Hernández⁵, Francisco Miguel Cruz⁶, Andreas Brodehl⁷, Rosa Macías-Ruiz¹ y Juan Jiménez Jáimez¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ²Universidad de Granada. ³Fundación Favaloro, Buenos Aires (Argentina). ⁴Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. ⁵Health in Code, A Coruña. ⁶Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid. ⁷Bielefeld University, Bad Oeynhausen, Nordrhein-Westfalen (Alemania).

Resumen

Introducción y objetivos: Las mutaciones *missense* y *nonsense* del gen FLNC se han asociado a miocardiopatía hipertrófica/restrictiva y arritmogénica, respectivamente. Nuestro objetivo es describir un fenotipo cardiaco específico relacionado con mutaciones *missense* en el dominio Rod 2 del gen FLNC (FLNC-mRod2).

Métodos: Se identificaron variantes FLNC-mRod2 en 5 probandos no emparentados con fenotipos solapados de miocardiopatía hipertrófica, restrictiva o hipertrabeculación. En todos los portadores se realizaron pruebas de imagen cardiaca y cribado genético en cascada. Se analizó con inmunohistoquímica el tejido miocárdico de un corazón explantado de un portador de FLNC-mRod2 y otro con variante *nonsense* (FLNCtv), y se compararon con un control sin cardiopatía. Por último, se transfectaron plásmidos con variantes FLNC-mRod2 y se analizaron con microscopía confocal.

Resultados: Se incluyeron 7 casos de 5 familias con 5 variantes FLNC-mRod2. Todos los casos eran mutaciones *de novo*, salvo 1 familia en la que se demostró cosegregación fenotipo-genotipo. El fenotipo observado consistió en una miocardiopatía con aumento de grosor circunferencial asociado a hipertrabeculación muy llamativa «en dientes de sierra» con predominio de síntomas de insuficiencia cardiaca (tabla). El análisis histológico demostró que en el caso de FLNCtv, la filamina C se distribuía de forma irregular y estaba ausente en el disco intercalar (DI). Sin embargo, en el caso control y de FLNC-mRod2, se observó dentro de las miofibrillas (línea Z) y del DI. Por otro lado, se apreció un aumento de colágeno tipo 1 en ambas muestras afectadas genéticamente en comparación con el control. En el caso de FLNCtv, el colágeno presentaba una organización irregular, confirmando un proceso fibrótico. En cambio, en el tejido FLNC-mRod2, este colágeno presentaba un patrón bien definido y compactado. La microscopía óptica confocal en células transfectadas con 3 de las variantes FLNC-mRod2 no identificó agregados citoplasmáticos de filamina C, apuntando a un mecanismo patogénico diferente.

Características clínicas de los pacientes

Pacientes	Sexo	Edad al diagnóstico	Variante FLNC	Fenotipo Cardíaco	Grosor septo Interventricular (mm)	Diámetro telediastólico de Ventrículo Izquierdo (mm)	Disfunción diastólica	Fracción de eyección de Ventrículo izquierdo (%)	Familiares
Probando 1	Varón	1	p.Arg2340Trp	MCH/MCR/HTB	10	46	+	62	T
Probando 2	Varón	25	Glu2334Lys	MCR	13	46	+	64	-
Probando 3	Varón	1	Pro2301Leu	MCR	6,8	42	+	74	-
Probando 4	Varón	30	Gly2002Glu	MCH/MCR	26	58	+	48	-
Familiar 1	Mujer	16	Gly2002Glu	MCH/MCR	15	42	+	63	-
Familiar 2	Varón	13	Gly2002Glu	MCH/MCR	32	36	+	60	+
Probando 5	Mujer	15	Gly2011Arg	MCR/HTB	7	40	+	61	-

MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCR: miocardiopatía restrictiva; HTB: hipertrabeculación; (+): presente; (-): ausente

Conclusiones: Las mutaciones en el dominio Rod2 del gen FLNC se asocian al desarrollo de una inusual miocardiopatía no compactada, conocida como en «dientes de sierra» y con un remodelado cardíaco distintivo en ausencia de agregados citoplasmáticos.