



## Revista Española de Cardiología



## 5002-3. FENOTIPO Y PRONÓSTICO DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA CAUSADA POR P.(GLN892LYS) EN MYH7: UNA VARIANTE ENDÉMICA EN CATALUÑA

David Belmar Clivillé<sup>1</sup>, Carlos Moliner Abós<sup>1</sup>, Benjamín Rodríguez Santiago<sup>2</sup>, Javier Limeres Freire<sup>3</sup>, Clara Badia Molins<sup>3</sup>, Patricia Muñoz Cabello<sup>4</sup>, Jara Gayán Ordás<sup>5</sup>, Fernando de Frutos Seminario<sup>6</sup>, Clara Serra Juhè<sup>2</sup>, Alicia Artigas Baleri<sup>2</sup>, Marta de Antonio Ferrer<sup>1</sup>, Marta Campreciós Crespo<sup>1</sup> y Sonia Mirabet Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, <sup>2</sup>Genética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, <sup>3</sup>Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España, <sup>4</sup>Genética. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España, <sup>5</sup>Cardiología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España y <sup>6</sup>Cardiología. Hospital Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España.

## Resumen

**Introducción y objetivos:** Se han establecido correlaciones genotipo-fenotipo en la miocardiopatía hipertrófica (MCH) asociadas a un peor pronóstico (p.ej. región conversora del gen MYH7). El estudio genético realizado en múltiples pacientes con MCH identificó la variante p.(Gln892Lys) en el gen MYH7, clasificada como variante de significado incierto según las guías ACMG. Nuestro objetivo es demostrar la patogenicidad de dicha variante, y caracterizar clínicamente a los portadores estableciendo su penetrancia, pronóstico y su potencial efecto fundador en Cataluña.

**Métodos:** Estudio multicéntrico de cohortes retrospectivas de individuos con la variante p.(Gln892Lys) en heterocigosis en MYH7. Análisis de datos clínicos en el momento del diagnóstico y resultados clínicos durante el seguimiento. Determinación de haplotipos para valorar si existe un efecto fundador de la variante en Cataluña.

**Resultados:** En total, se identificaron 54 individuos portadores de la variante p.(Gln892Lys) en MYH7 (12 casos índice, 33 familiares estudiados y 9 portadores obligados). De los 45 individuos con caracterización fenotípica, 30 (67%) presentaron MCH, 1 (2%) MCD y 1 (2%) MCR. La edad media a la que se diagnosticó la miocardiopatía fue 36,1 ( $\pm$  18,6) años. La clínica más frecuente al diagnóstico fue disnea en 8 (18%) pacientes. En el seguimiento, 12 (22%) pacientes fallecieron: 3 (6%) súbitamente (MS), 1 (2%) presentó una MS recuperada, 3 (6%) requirieron trasplante cardiaco y 6 (11%) implante de marcapasos. Se identificó una penetrancia completa (100%) a los 80 años, sin diferencias según género (HR 0,80, IC95% 0,43-1,48). Se hizo un estudio de haplotipos (datos de 10 casos índices) que mostró un posible origen común de la variante (efecto fundador).

Características basales (1ª visita): probandos vs familiares

Probandos ( $n = 12$ )

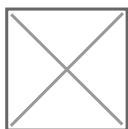
Familiares ( $n = 33$ )

p

|                              |             |             |              |
|------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>Edad 1ª visita (años)</b> | 37,8 (17,6) | 39,0 (22,3) | 0,86         |
| <b>Mujeres</b>               | 5 (41)      | 15 (45)     | 0,82         |
| <b>Motivo 1ª visita</b>      |             |             |              |
| <b>Síntomas</b>              | 7 (58)      | 3 (9)       | <b>0,01*</b> |
| <b>Antec. familiares</b>     | 2 (17)      | 27 (84)     |              |
| <b>Alteración ECG/soplo</b>  | 3 (25)      | 2 (6)       |              |
| <b>Clínica 1ª visita</b>     |             |             |              |
| <b>Disnea</b>                | 5 (42)      | 3 (9)       | <b>0,01*</b> |
| <b>Síncope</b>               | 2 (17)      | 0 (0)       | <b>0,02*</b> |
| <b>Dolor torácico</b>        | 1 (8)       | 1 (3)       | 0,46         |
| <b>Palpitaciones</b>         | 5 (42)      | 5 (16)      | 0,07         |
| <b>ECG basal</b>             |             |             |              |
| <b>Rimo sinusal</b>          | 7 (58)      | 30/30 (100) | <b>0,01*</b> |
| <b>FA</b>                    | 2 (17)      | 0           |              |
| <b>Ritmo estimulado</b>      | 3 (25)      | 0           |              |
| <b>Fenotipo basal</b>        |             |             |              |
| <b>Normal</b>                | 0 (0)       | 12 (38)     | <b>0,03*</b> |
| <b>MCH</b>                   | 11 (92)     | 19 (59)     |              |
| <b>MCD</b>                   | 1 (8)       | 0           |              |

|                              |            |            |              |
|------------------------------|------------|------------|--------------|
| <b>MCR</b>                   | 0 (0)      | 1 (3)      |              |
| <b>Grosor septal (mm)</b>    | 18,5 (4,0) | 13,6 (4,0) | <b>0,01*</b> |
| <b>Patrón HVI</b>            |            |            |              |
| <b>No HVI</b>                | 1 (9)      | 12 (40)    | 0,08         |
| <b>Septal asimétrico</b>     | 8 (73)     | 17 (57)    |              |
| <b>Concéntrico</b>           | 2 (18)     | 1 (3)      |              |
| <b>Apical</b>                | 0 (0)      | 0 (0)      |              |
| <b>Gradiente obstructivo</b> |            |            |              |
| <b>No</b>                    | 10 (90)    | 26 (90)    | 0,81         |
| <b>Basal</b>                 | 1 (9)      | 2 (7)      |              |
| <b>Pos-Valsalva</b>          | 0 (0)      | 1 (3)      |              |
| <b>RM cardiaca (n = 18)</b>  |            |            |              |
| <b>Grosor máximo (mm)</b>    | 18,2 (2,6) | 14,8 (5,3) | 0,16         |
| <b>RTG</b>                   | 6/6 (100)  | 6/12 (50)  | <b>0,03*</b> |

ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCD: miocardiopatía dilatada; MCR: miocardiopatía restrictiva; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; RM: resonancia magnética; RTG: realce tardío de gadolinio.



*Curvas de supervivencia.*

**Conclusiones:** La cosegregación de la variante p.(Gln892Lys) en el gen MYH7 permite reclasificarla como probablemente patogénica; con un efecto fundador en Cataluña. Esta variante es responsable de una forma de MCH con una elevada penetrancia y expresividad variable, caracterizada por una alta incidencia de trastornos de conducción que requiere implante de marcapasos.