



## 5005-3. VARIANTES GENÉTICAS CON IMPACTO PRONÓSTICO EN MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. HISTORIA NATURAL DE 4 FAMILIAS CON MUTACIONES EN LA ARGININA 719 DE MYH7

María Tamargo Delpón, M. Ángeles Espinosa Castro, Irene Méndez Fernández, Sofía Cuenca Parra, Rebeca Lorca Gutiérrez, Ana Isabel Fernández, Nérida Vázquez Aguilera, Raquel Yotti Álvarez, Javier Bermejo Thomas y Francisco Fernández Avilés, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La inclusión del test genético (TG) en el abordaje diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) ha permitido un mayor conocimiento de la enfermedad. Evidencia reciente señala que ciertas mutaciones tienen implicaciones pronósticas.

**Métodos:** Presentamos 4 casos índices (CI) no emparentados de MCH con mutaciones en la posición 719 del gen de la cadena pesada de miosina  $\beta$  (MYH7).

**Resultados:** El CI 1 es una mujer de 35 años diagnosticada a los 20 tras la muerte súbita cardiaca (MSC) de su hermano de 19 años. El padre falleció a los 40 por insuficiencia cardiaca (IC) a la espera de un trasplante cardiaco (TxC). El CI 2 es una mujer de 31 años en lista electiva de TxC desde 2016 por IC avanzada. Tiene una hermana afectada en lista de TxC. Su madre falleció de IC. Desde su diagnóstico a los 27 años ha requerido múltiples ingresos por descompensación de IC. El CI 3 es una mujer de 24 años, diagnosticada a los 20 de MCH con fenotipo restrictivo, en espera de TxC. Tiene un hermano afectado y una tía materna fallecida por IC. Ha presentado múltiples recurrencias de fibrilación auricular, y finalmente precisó ablación del nódulo auriculoventricular. El CI 4 es un varón de 28 años diagnosticado en 2015 tras un síncope, con una amplia historia familiar de MSC. Su madre sufrió una MSC recuperada a los 30 años y actualmente se encuentra en lista electiva de TxC por IC. El TG mediante secuenciación de nueva generación reveló unas mutaciones en la arginina 719 de MYH7 que se sustituye por glutamina en los CI 1 y 3 y por Triptófano en los CI 2 y 4 (tabla). Los aminoácidos entre las posiciones 716 y 719 se encuentran en la región convertidora de MYH7, y parecen ser críticos para el funcionamiento de la proteína, aunque las particularidades clínicas y pronósticas de las distintas variantes aún no están establecidas. La edad media al diagnóstico fue 23 años. Los 4 CI tenían historia familiar de MSC o IC. Todos se encuentran sintomáticos de acuerdo a la clasificación funcional de la NYHA, y portan un desfibrilador en prevención primaria aunque no han presentado arritmias malignas durante el seguimiento.

Características genéticas, demográficas y clínicas de los casos índice

Paciente 1

Paciente 2

Paciente 3

Paciente 4

## Mutación MYH7

|                                          |                            |                            |                            |                            |
|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ADN                                      | c.2156G > A                | c.2155C > T                | c.2156G > A                | c.2155C > T                |
| Aminoácido                               | p.Arg719Gln                | p.Arg719Trp                | p.Arg719Gln                | p.Arg719Trp                |
| Características basales                  |                            |                            |                            |                            |
| Sexo                                     | Mujer                      | Mujer                      | Mujer                      | Varón                      |
| Edad al diagnóstico (años)               | 20                         | 27                         | 20                         | 25                         |
| Edad actual (años)                       | 35                         | 31                         | 24                         | 28                         |
| Historia familiar de IC o MSC 40 años    | Sí MSC                     | Sí IC                      | Sí IC                      | Sí MSC                     |
| Clínica                                  |                            |                            |                            |                            |
| Clase funcional NYHA                     | 2                          | 3                          | 3                          | 2                          |
| FEVI (%)                                 | 55                         | 35                         | 50                         | 75                         |
| Espesor parietal máximo (mm)             | 17                         | 21                         | 17                         | 15                         |
| Fibrilación auricular previa.            | No                         | No                         | Sí                         | Sí                         |
| Arritmias malignas previas/descargas DAI | No                         | No                         | No                         | No                         |
| DAI (año de implantación)                | Prevención primaria (2003) | Prevención primaria (2015) | Prevención primaria (2017) | Prevención primaria (2016) |

## Eventos

|                                             |    |    |    |    |
|---------------------------------------------|----|----|----|----|
| Trasplante cardiaco (en espera o realizado) | No | Sí | Sí | No |
| Muerte por causa cardiovascular             | No | No | No | No |

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia cardiaca; MSC: muerte súbita cardiaca.

**Conclusiones:** Las variantes en la posición 719 de MYH7 dan lugar a MCH de mal pronóstico, con debut a edades tempranas, y una alta tasa de eventos adversos que incluyen IC y MSC. El TG es de especial importancia en la identificación precoz de estos pacientes y el despistaje a los familiares de primer grado.