



5018-5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR CAUSADA POR MUTACIONES EN BAG3: ESTUDIO MULTICÉNTRICO EUROPEO

Fernando Domínguez Rodríguez¹, Sofía Cuenca², Zofia Bilinska³, Rocío Toro⁴, Philippe Charron⁵, Roberto Barriales-Villa⁶, Folkert W. Asselbergs⁷, Diego Rangel⁸, José Fernando Rodríguez Palomares⁹, José Manuel García-Pinilla¹⁰, Juan Pablo Ochoa¹¹, Juan Jiménez Jaimes¹², María Victoria Mogollón¹³, Tomás Ripoll¹⁴, Julián Palomino Doza¹⁵, Ana Fontalba¹⁶, Dolores García Medina¹⁷, Perry Elliot¹⁸ y Pablo García-Pavía¹, del ¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ³The Cardinal Stefan Wyszyński Institute of Cardiology, Varsovia (Polonia), ⁴Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, ⁵Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, París (Francia), ⁶Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, ⁷University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Utrecht (Países Bajos), ⁸Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, ⁹Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, ¹⁰Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, ¹¹Health in Code, A Coruña, ¹²Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, ¹³Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, ¹⁴Hospital Son Llàtzer, Mallorca, ¹⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ¹⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ¹⁷Hospital de Valme, Sevilla y ¹⁸St. Bartholomew's Hospital, Londres (Reino Unido).

Resumen

Introducción y objetivos: El gen BAG3 (BLC2-associated athanogene 3) codifica una proteína con función antiapoptótica que se localiza en el disco Z del sarcómero. Mutaciones en BAG3 se asocian con miocardiopatía dilatada (MCD), pero el número de casos reportados es escaso. El objetivo de este estudio fue describir el fenotipo y la historia natural de la MCD por mutaciones en BAG3 en la mayor cohorte descrita hasta la fecha.

Métodos: Se incluyeron 129 portadores de mutaciones en BAG3 (62% varones, $35,1 \pm 15$ años en la primera evaluación) seguidos en 18 centros europeos. Se analizaron características clínicas, ECG y ecocardiográficas en primera y última visita así como eventos clínicos en el seguimiento. Se definió como evento cardíaco el combinado de eventos arrítmicos graves (taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular, choque apropiado de DAI y muerte súbita) y eventos relacionados con insuficiencia cardíaca (IC) (trasplante cardíaco, asistencia ventricular y muerte por IC). Se estudió asimismo la localización de BAG3 en el tejido cardíaco con análisis inmunohistoquímico.

Resultados: En la primera evaluación, el 57,4% de los portadores presentaban MCD. Tras una mediana de seguimiento de 38 meses (rango intercuartílico: 7-95), el 68,4% de los pacientes presentaban MCD y un 26,1% de portadores sanos desarrollaron MCD. La penetrancia en portadores > 40 años era 80% en última evaluación. Se encontró una tendencia estadística hacia un inicio más temprano de MCD en los varones ($34,6 \pm 13,2$ años frente a $40,7 \pm 12,2$, $p = 0,053$). La incidencia de eventos cardíacos fue del 3,6%/año en toda la cohorte y del 5,1%/año entre los pacientes con MCD (4,2% eventos IC/año y 1,5% eventos arrítmicos/año). El sexo masculino, la menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el mayor diámetro telediastólico (DTDVI) en primera visita se relacionaron con eventos cardíacos. El tejido miocárdico de pacientes con mutación BAG3 mostró *disarray* y reubicación de la proteína BAG3 fuera de los discos Z sarcoméricos.

Predictores de eventos cardiacos arrítmicos y relacionados con insuficiencia cardiaca en el seguimiento

	Pacientes con MCD sin eventos cardiacos (n = 54)	Pacientes MCD con eventos cardiacos (n = 24)	p
Sexo masculino (%)	55,6	83,3	0,02
Mutación: truncamiento (%)	77,8	83,3	0,58
Mutación; no truncamiento (%)	22,2	16,7	0,58
Edad al inicio de MCD	38,0 ± 12,3	33,4 ± 14,4	0,18
Anchura QRS 1 ^{er} ECG	98,4 ± 21,8	96,7 ± 19,2	0,79
Ondas T negativas 1er ECG (%)	17,0	33,3	0,18
DTDVI (mm) 1 ^{er} ecocardiograma	60,9 ± 8,5	68,7 ± 8,1	0,002
FEVI (%) 1 ^{er} ecocardiograma	42,4 ± 14,0	24,1 ± 9,9	0,001
TAPSE (mm) 1 ^{er} ecocardiograma	20,5 ± 5,1	15,5 ± 2,1	0,21
TVNS en Holter (%)	33,3	57,1	0,26
CK (UI/l)	116,2 ± 67,9	89,7 ± 58,8	0,22

Conclusiones: La MCD causada por mutaciones en BAG3 se caracteriza por una penetrancia alta pero incompleta en portadores > 40 años y una tendencia a inicio más temprano en varones. Se observa predominio de complicaciones relacionadas con IC sobre las arrítmicas. El sexo masculino, la FEVI disminuida y el DTDVI aumentado en primera evaluación se relacionan con un pronóstico adverso en el seguimiento.