



4005-3. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA DE MAL PRONÓSTICO

M.A. Restrepo Córdoba¹, P. García-Pavía¹, T. Ripoll², O. Campuzano³, B. Bornstein¹, J. Segovia¹, R. Brugada³ y L. Alonso-Pulpón¹
del ¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca (Illes Balears) y ³Universidad de Girona.

Resumen

Introducción: La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad de origen genético más frecuente y se caracteriza por una expresión clínica y un perfil genético heterogéneos. Es una causa importante de arritmias ventriculares y muerte súbita (MS), particularmente en adultos jóvenes y hasta en un 5% de los casos evoluciona a una insuficiencia cardiaca avanzada precisando en ocasiones un trasplante cardiaco (TxC). Las bases genéticas de los pacientes con un peor pronóstico así como su posible relación con un fenotipo más agresivo son desconocidas.

Métodos: Se estudiaron genéticamente 53 pacientes con MCH (53 ± 17 años, 66% varones), y con un curso clínico agresivo, definido por MS ($n = 11$), descarga apropiada de DAI ($n = 16$) o TxC ($n = 31$). En 26 casos (49%) el análisis genético se realizó mediante secuenciación tipo Sanger e incluyó 10 genes sarcoméricos (MYH7, MYBPC3, TNNT1, TNNT2, TPM, ACT, TNNC, MYL2, MYL3, y LDB3) en 22 sujetos y en 4 casos los anteriores más los genes LAMP2 y PRKAG2. En los 27 casos restantes (51%) se estudiaron mediante NGS 55 genes relacionados con cardiopatías (25 con MCH).

Resultados: Se identificó la mutación causal de la enfermedad en 31 pacientes (58%). En 29 pacientes (55%) se encontraron mutaciones patogénicas en genes sarcoméricos y 2 pacientes presentaban mutaciones patogénicas en LAMP2. La distribución de las mutaciones fue la siguiente: 14 pacientes presentaban mutación en el gen MYBPC3, 9 en MYH7, 2 en TNNT1, 2 en MYL2, 2 en LAMP2 y 1 caso en MYL3, TPM1, ACTC y TTN respectivamente. 6 pacientes mostraron mutaciones dobles (11%), 4 en homocigosis (2 en MYL2 y 2 en MYH7). Además 5 pacientes presentaban 5 variantes de significado incierto (2 en MYBPC3, 1 en MYH7, TTN y MYL2 respectivamente).

Salvo en la prevalencia de fibrilación auricular, no se observaron diferencias clínicas ni ecocardiográficas entre los pacientes con o sin una mutación causal identificada. En el estudio familiar se identificaron 34 portadores, 18 con expresión de la enfermedad (53%) y 5 con fenotipo agresivo (15%).

Características de los pacientes portadores y no portadores de mutación causal			
Variable	Pacientes con mutación causal ($n = 31$)	Pacientes sin mutación causal ($n = 22$)	Valor p

Edad media (años)	51 ± 18	54 ± 15	0,30
Sexo, n (%)			0,38
Masculino	19 (61%)	16 (72%)	
Femenino	12 (38%)	6 (27%)	
Miectomía previa, n (%)	3 (10%)	0 (0%)	0,25
MS/descarga DAI , n (%)	15 (48%)	7 (32%)	0,15
Trasplante cardiaco, n (%)	19 (61%)	12 (54%)	0,62
Síncope, n (%)	8 (26%)	6 (27%)	0,98
TVNS, n (%)	8 (26%)	10 (45%)	0,33
Historia familiar			
MCH, n (%)	14 (45%)	10 (45%)	0,98
Muerte súbita, n (%)	12 (39%)	3 (13%)	0,06
ECG			
Fibrilación auricular, n (%)	22 (71%)	8 (36%)	0,01
Duración QRS, (ms)	115 ± 27	104 ± 18	0,17
Ecocardiograma			
Gradiente TSVI ? 30 mmHg, n (%)	3 (10%)	3 (13%)	1
Grosor VI ? 30 mm, n (%)	7 (22%)	3 (13%)	0,25
FEVI 45%, n (%)	10 (32%)	11 (50%)	0,26

Conclusiones: La prevalencia de mutaciones patogénicas en pacientes con mal pronóstico es similar a la observada en cohortes generales de pacientes con MCH. Contrario a lo esperado, la presencia de mutaciones dobles es infrecuente. Los resultados del estudio familiar no avalan el manejo clínico diferencial basado en los hallazgos genéticos.