



5004-4. NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN DE LA DESMOPLAQUINA INVOLUCRADAS EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA

María Tamargo Delpón, Eduardo Zatarain Nicolás, M^a Ángeles Espinosa Castro, Irene Méndez Fernández, Sofía Cuenca Parra, Nélida Vázquez Aguilera, Raquel Yotti Álvarez y Francisco Fernández Avilés del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La miocardiopatía arritmogénica (MA), se caracteriza por la sustitución de miocardio por tejido fibroadiposo afectando a ventrículo derecho (VD), ventrículo izquierdo (VI) o ambos. Tiene una base genética, con transmisión autosómica dominante. Su espectro clínico se caracteriza por desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) y arritmias ventriculares malignas siendo una de las primeras causas de muerte súbita (MS) en jóvenes. Entre los genes desmosómicos implicados en su origen (PKP2, DSP, DSG2, DSC2 y JUP), las variantes en desmoplaquina (DSP) destacan por un elevado desarrollo de IC y disfunción ventricular izquierda. El estudio familiar debe incluir estudio genético cuando una mutación causal es detectada en el caso índice (CI). Presentamos 6 familias con mutaciones radicales que dan lugar a proteínas truncadas o productos proteicos profundamente alterados no descritas en DSP.

Métodos: Se revisaron 46 CI con MA en seguimiento en nuestro centro. De ellos, 6 pacientes tenían mutaciones radicales en DSP en el estudio genético con técnicas de secuenciación masiva. A todos se les realizó un árbol familiar y se ofreció estudio a los familiares.

Resultados: La tabla muestra las características de los 6 CI. La edad media al diagnóstico era 38 años (26-58) y 3 tenían antecedentes familiares de cardiopatía o MS. 2 debutaron con MS, la mitad (3) tenían afectación de VI (incluidos los 2 pacientes con MS) y a todos se les implantó un DAI. Las mutaciones halladas (2 “sin sentido”, 2 inserciones, 1 delección y 1 delección exónica), generaban proteínas truncadas. Se estudiaron 19 familiares, con una edad media de 38 ± 27 años. 10 resultaron ser portadores de la mutaciones halladas en los CI. De ellos, 2 (de 46 y 55 años respectivamente) cumplían criterios diagnósticos de MA y tenían afectación de VI. 2 presentaban alteraciones pero sin cumplir criterios de MA. Los 6 restantes no tenían expresión fenotípica. La penetrancia fue del 40% para una edad media 39 años (5-78). Todos los no portadores tenían fenotipo normal.

Características de los casos índice con mutaciones radicales en DSP

Familia	Presentación clínica	H ^a familiar	Histología	Alteraciones ECG	Arritmias	Afectación VD	Afectación VI	Cambio nucleótido	Cambio aminoácido
1	No arritmias	+	0	+	0	+	0	c.5851C > T	R1951*

2	TV	+	0	+	++	+	+	c.6253C > T	Q2085*
3	MS	+	+	+	0	+	+	c.8991_8992insTGCTL2764Lfs	
4	Sincope	0	0	+	++	+	0	c.4009delG	E1337Rs*
5	TV	0	0	0	++	+	+	Del ex9-24	
6	MS	0	+	0	0	0	+	c.2290_2291insG	L764Cfs*

Alteraciones ECG: onda epsilon, retraso de la activación terminal del QRS > 55 mm u ondas T negativas de v1-v3.
 Arritmias en el seguimiento: TV o más de 500 extrasístoles en la monitorización 24 horas.

Conclusiones: Presentamos 6 nuevas mutaciones causales en DSP. Entre los CI fueron frecuentes la MS, las arritmias ventriculares y la afectación de VI. La penetrancia es incompleta y la expresividad variable, la mayoría de portadores tienen fenotipo normal. El análisis genético ayuda al diagnóstico precoz en estos familiares.