



6012-204. SÍNDROME DE CARVAJAL CON TRANSMISIÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE POR MUTACIÓN *NONSENSE* EN DESMOPLAQUINA

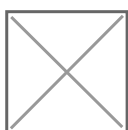
Laura Pertejo Manzano, Francisco José Bermúdez Jiménez, Rosa Macías Ruiz, Diego Segura Rodríguez, Emilio Constan de la Revilla, Miguel Álvarez López, Luis Tercedor Sánchez y Juan Jiménez-Jáimez del Servicio de Cardiología del Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

Resumen

Introducción y objetivos: El síndrome de Carvajal es un trastorno cardiocutáneo con patrón de transmisión autosómico recesivo asociado a miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (MAVD) con afección mayoritariamente biventricular, queratodermia palmoplantar y pelo “lanudo”, causado por una mutación en el gen desmosómico DSP que codifica la proteína desmoplaquina, esencial en la adhesión celular. Presentamos, por primera vez, una familia con síndrome de Carvajal causado por una única mutación heterocigota R2284X con transmisión autosómica dominante.

Métodos: Estudiamos a una familia a través de un caso índice que debutó con muerte súbita a los 53 años mientras realizaba actividad deportiva, cuya autopsia confirmó MAVD con afección biventricular. En el cribado familiar, sus 2 hijos presentaban criterios compatibles con la enfermedad así como queratodermia palmoplantar, también presente en su progenitor. Se realizó secuenciación de 8 genes responsables de MAVD mediante técnica de Sanger en uno de los descendientes detectándose una única mutación patogénica de tipo *nonsense* en heterocigosis R2284X/g42476C > T en el exón 24 del gen DSP. El estudio genético en cascada, detectó otros 3 familiares portadores. Realizamos estudio clínico, electrocardiográfico y con técnicas de imagen, así como valoración dermatológica en todos ellos.

Resultados: La mutación DSP R2284X/g42476C > T fue el único hallazgo identificado en el estudio genético del sujeto III-5. El estudio en cascada mostró un patrón de herencia autosómico dominante como muestra el pedigrí (figura). Los no portadores no presentaron clínica, alteraciones ecocardiográficas ni afección cutánea. Entre los portadores, el fenotipo de afección biventricular se observó en el 75% de ellos, mientras que el otro 25% mostró fenotipo de miocardiopatía arritmogénica en la RM, sin cumplir criterios definitivos de la enfermedad (sujeto II-6); todos ellos presentaban alteraciones cutáneas consistentes con queratodermia palmoplantar; En la tabla se analizan más detalladamente las características de los mismos. Tras valorar riesgo de muerte súbita, en los sujetos III-5 y III-6, se optó por implante de DAI en prevención primaria.



Pedigrí de la familia.

Características de los portadores

Sujeto	Clínica	ECG	Ecocardiograma	RMN cardiaca	Holter	Ergometría	Valoración dermatológica
II-6	Asintomático	Normal.	VI no dilatado con FE normal. VD de diámetros en límite superior con FE normal, sin alteraciones regionales.	VD ligeramente dilatado en región basal con pared irregular sugestiva de pequeños microaneurismas a este nivel. TSVD ligeramente dilatado. FEVD normal. VI sin alteraciones. Sin realce tardío de gadolinio.	Sin alteraciones	No realizada	Hiperqueratosis ungueal e hiperqueratosis aislada en pulpejo de manos.
III-5	NYHA I-II.	RS, bajo voltaje, QRS fragmentado en V2.	VI ligeramente dilatado con FE ligeramente reducida. VD ligeramente dilatado con FE conservada.	Infiltración grasa en la porción medio basal de pared anterior de VD. VD ligeramente dilatado con alteraciones de la contractilidad anterior, inferior y apical. Disfunción VD moderada. VI en límite superior de la normalidad, hipocontractilidad global más marcada en porción septal, disfunción ligera de VI. Retención tardía de gadolinio subepicárdica anterior e inferior de VI.	EV poco frecuente, polimórfica, algunos dobletes muy aislados. Extrasistolia supraventricular muy aislada.	No realizada	Hiperqueratosis focal en pulpejo de manos. Pelo rizado, se aprecia distrofia piloso en cabelludo de cejas

III-6	NYHA II	Bajo voltaje generalizado, S fragmentada y ancha en V1-V3.	Ventrículo izquierdo de diámetros normales-límite superior con FE moderadamente reducida. Ventrículo derecho con FE normal.	No evidencia de infiltración grasa aparente. VI no dilatado con hipoquinesia inferoseptal y anterior. Disfunción de VI ligera. VD no dilatado, hipocinético en región apical, función sistólica en límite inferior de la normalidad. Retención subepicárdica de gadolinio en región lateral basal y media, inferior e inferolateral.	EV de baja densidad, monomorfa.	9 METs. Muy aislados extrasístoles supraventriculares y ventriculares.	Eritema o palmoplantares, placas marginales hiperqueratósicas en zonas marginales plantares y pulpejos.
III-7	Asintomático.	RS, EV pleomórfica, procedente de VD. Inversión de onda T en cara inferolateral.	VI no dilatado con FE normal. VD no dilatado con FE normal. No alteraciones regionales significativas apreciables. Diámetro de tracto de salida ligeramente aumentado.	VI no dilatado con función sistólica en el límite inferior de la normalidad. VD con zonas de microaneurismas en pared libre. Función sistólica ligeramente reducida.	EV frecuente (> 4.600) con TVNS en pico máximo de esfuerzo de 4 latidos.	19,3 METs. EV muy frecuente polimórfica durante la prueba. Se registran hasta 14 dupletes. TVNS de 5 latidos.	Hiperqueratosis focal en áreas de 6 mm en pulpejos de ambos dedos pulgares. No distrofia pilosa o cabelluda en cejas.

Conclusiones: La mutación en DSP R2284X/g42476C > T se postula como causa de síndrome de Carvajal con patrón de herencia autosómico dominante.