

Artículo original

Correlación genotipo-fenotipo en miocardiopatía hipertrófica: un estudio multicéntrico en Portugal y España sobre la variante p.Arg21Leu de *TPM1*

Arsonval Lamounier Junior^{a,b,*}, Alba Guitián González^c, Alejandro Rodríguez Vilela^d, Alfredo Repáraz Andrade^e, Álvaro Rubio Alcaide^f, Ana Berta Sousa^g, Carmen Benito López^h, Diego Alonso Garcíaⁱ, Germán Fernández Ferroⁱ, Inês Cruz^j, Ivonne Johana Cárdenas Reyesⁱ, Joel Salazar-Mendiguchía García^k, José María Larrañaga-Moreira^l, Juan Pablo Ochoaⁱ, Julián Palomino-Doza^{m,n}, Luis de la Higuera Romero^o, Marcos Nicolás Cicerchiaⁱ, María Alejandra Restrepo Córdoba^p, María Luisa Peña-Peña^q, Maria Noël Bröggerⁱ, Marília Loureiro^r, María Victoria Mogollón Jiménez^s, Raquel Bilbao Quesada^t, Raúl Franco Gutiérrez^u, Soledad García Hernándezⁱ, Tomás Ripoll-Vera^v, Xusto Fernándezⁱ, Olga Azevedo^w, Pablo García Pavía^{n,p,x}, Luis R. Lopes^{y,z}, Martín Ortizⁱ, Dulce Brito^{aa}, Roberto Barriales-Villa^m y Lorenzo Monserrat Iglesiasⁱ

^a Universidade da Coruña, Programa de Doutorado en Ciencias da Saúde, A Coruña, España

^b Departamento de Genética Médica, Health in Code, A Coruña, España

^c Departamento de Cardiología, Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

^d Departamento de Cardiología, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, A Coruña, España

^e Unidad de Genética y Patología Molecular, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^f Departamento de Cardiología, Hospital de Vélez, Vélez, Málaga, España

^g Departamento de Genética Médica, Hospital de Santa Maria/CHLN, Lisboa, Portugal

^h Sección de Genética, Unidad de Laboratorio, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

ⁱ Departamento de Cardiología, Health in Code, A Coruña, España

^j Departamento de Cardiología, Hospital Garcia de Horta, Lisboa, Portugal

^k Departamento de Genética Clínica, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^l Unidad de Cardiopatías Familiares, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, CHUAC, A Coruña, España

^m Servicio de Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

ⁿ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^o Departamento de Epidemiología, Health in Code, A Coruña, España

^p Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^q Unidad de Cardiopatías Familiares, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^r Serviço de Cardiologia Pediátrica, Centro Materno-Infantil do Norte - Centro Hospitalar do Porto, Oporto, Portugal

^s Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, España

^t Departamento de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

^u Departamento de Cardiología, Hospital Universitário Lucus Augusti, Lugo, España

^v Unidad de Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Son Llàtzer & IdISBa, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^w Departamento de Cardiología, Centro Hospitalar Alto Ave, Guimarães, Portugal

^x Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^y Center for Heart Muscle Disease, Institute of Cardiovascular Science, University College London, Londres, Reino Unido

^z Barts Heart Centre, Bartholomew's Hospital, Barts Health NHS Trust, Londres, Reino Unido

^{aa} Departamento de Cardiología, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2020

Aceptado el 18 de diciembre de 2020

On-line el 15 de abril de 2021

Palabras clave:

Miocardiopatía hipertrófica

Secuenciación de nueva generación

Tropomiosina

TPM1

Efecto fundador

Correlación genotipo-fenotipo

RESUMEN

Introducción y objetivos: *TPM1* es uno de los principales genes en la miocardiopatía hipertrófica (MCH). La información clínica sobre portadores es relativamente escasa, lo cual limita la interpretación de los estudios genéticos. Nuestro objetivo es establecer la correlación genotipo-fenotipo de la variante p.Arg21Leu de *TPM1* en una serie de familias.

Métodos: Se evaluó el *TPM1* mediante secuenciación de nueva generación en 10.561 probandos con cardiopatías hereditarias. Se genotipificó a los familiares mediante Sanger. Se analizaron la cosegregación, las características clínicas y los eventos cardiovasculares. Se estimó la distribución geográfica de las familias en Portugal y España.

Resultados: Se identificó la variante p.Arg21Leu de *TPM1* en 25/4.099 (0,61%) casos con MCH y estaba ausente en 6.462 controles con otras cardiopatías familiares ($p < 0,0001$). Se identificó a 83 portadores (31 probandos). La LOD score combinada para cosegregación fue 3,95. La probabilidad acumulada de diagnóstico en portadores a los 50 años fue del 50% para los varones y el 25% para las mujeres. El 17 de los varones y el 46% de las mujeres no estaban afectadas a los 70 años. El grosor medio del ventrículo

* Autor para correspondencia: Health in Code, Ed. El Fortín s/n, As Xubias, 15009 A Coruña, España.
Correo electrónico: arsonval.lamounier@healthincode.com (A. Lamounier Junior).

izquierdo fue $21,4 \pm 7,65$ mm. El riesgo de muerte súbita-MCH fue bajo en 34 (77,5%), intermedio en 8 (18%) y alto en 2 (4,5%) de los portadores. La supervivencia libre de eventos cardiovasculares fue del 87,5% a los 50 años. El 6% de los portadores eran homocigotos y el 18% tenían una variante adicional. El origen de las familias se concentró en Galicia, Extremadura y norte de Portugal, lo que indica un efecto fundador.

Conclusiones: P.Arg21Leu es una variante patogénica de *TPM1* asociada con MCH de penetrancia tardía/incompleta y pronóstico generalmente favorable

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy: a multicenter study in Portugal and Spain of the *TPM1* p.Arg21Leu variant

ABSTRACT

Keywords:

Hypertrophic cardiomyopathy
Next-generation sequencing
Tropomyosin
TPM1
Founder effect
Genotype-phenotype correlation

Introduction and objectives: *TPM1* is one of the main hypertrophic cardiomyopathy (HCM) genes. Clinical information on carriers is relatively scarce, limiting the interpretation of genetic findings in individual patients. Our aim was to establish genotype-phenotype correlations of the *TPM1* p.Arg21Leu variant in a serie of pedigrees.

Methods: *TPM1* was evaluated by next-generation sequencing in 10 561 unrelated probands with inherited heart diseases. Familial genetic screening was performed by the Sanger method. We analyzed *TPM1* p.Arg21Leu pedigrees for cosegregation, clinical characteristics, and outcomes. We also estimated the geographical distribution of the carrier families in Portugal and Spain.

Results: The *TPM1* p.Arg21Leu variant was identified in 25/4099 (0.61%) HCM-cases, and was absent in 6462 control individuals with other inherited cardiac phenotypes ($P < .0001$). In total, 83 carriers (31 probands) were identified. The combined LOD score for familial cosegregation was 3.95. The cumulative probability of diagnosis in carriers was 50% at the age of 50 years for males, and was 25% in female carriers. At the age of 70 years, 17% of males and 46% of female carriers were unaffected. Mean maximal left ventricular wall thickness was 21.4 ± 7.65 mm. Calculated HCM sudden death risk was low in 34 carriers (77.5%), intermediated in 8 (18%), and high in only 2 (4.5%). Survival free of cardiovascular death or heart transplant was 87.5% at 50 years. Six percent of carriers were homozygous and 18% had an additional variant. Family origin was concentrated in Galicia, Extremadura, and northern Portugal, suggesting a founder effect.

Conclusions: *TPM1* p.Arg21Leu is a pathogenic HCM variant associated with late-onset/incomplete penetrance and a generally favorable prognosis.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

EKG: electrocardiograma
HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo
MCH: miocardiopatía hipertrófica
MSC: muerte súbita cardíaca

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es un trastorno genético frecuente (prevalencia $> 1/500$), con amplia heterogeneidad fenotípica y de *locus*¹⁻³. Se considera al gen *TPM1* (que codifica la alfatropomiosina) uno de los principales genes causantes de la MCH; sin embargo, es una etiología relativamente rara, que representa del 1 al 5% de los casos con este fenotipo³.

La información clínica disponible sobre la mayoría de los pacientes portadores de variantes de *TPM1* se restringe a una sola familia o unos pocos probandos por cada variante⁴⁻¹³, lo que limita una interpretación clínica asertiva de los hallazgos genéticos. La excepción a esta regla es la variante p.Asp175Asn de *TPM1*, identificada en varios pacientes con MCH finlandeses, porque es el único efecto fundador en este gen descrito hasta la fecha^{14,15}. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo de variantes fundadoras en poblaciones con MCH han contribuido a una mejor comprensión del curso clínico y el pronóstico asociado con esta variante¹⁶⁻²².

En nuestro centro, se identificó la variante p.Arg21Leu de *TPM1* mediante secuenciación de nueva generación en varios individuos con MCH, como los portadores homocigotos. Aunque se habían realizado estudios genéticos en varios países, los casos de la variante p.Arg21Leu procedían predominantemente de hospitales del noroeste de España y Portugal, lo que plantea la hipótesis de que podría ser un efecto fundador. Hasta la fecha, esta variante se ha clasificado en bases de datos públicas como de significado clínico incierto (5 suscriptores independientes) y probablemente patogénica (solo 1 suscriptor)²³, mientras que aún se desconoce el fenotipo asociado. El principal objetivo de este estudio es describir las características fenotípicas y el pronóstico asociado de la variante p.Arg21Leu de *TPM1* en una serie de familias.

MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo de una serie de familias portadoras de la variante NP_001018005.1: p.Arg21Leu de *TPM1* (c.62G > T). Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y forma parte de la línea de investigación registrada con el número 2012/139 en el Comité de Ética de la Investigación de Galicia, España. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

Población de estudio y análisis bioinformático

Desde marzo de 2008 hasta septiembre de 2018, se secuenció el gen *TPM1* en 10.561 probandos consecutivos con diferentes

cardiopatías hereditarias de distintos hospitales de todo el mundo, remitidos a nuestro centro para que se estableciera el diagnóstico molecular.

Todos los exones y las regiones intrónicas adyacentes de 213 genes (tabla 1 del material adicional) relacionados con miocardiopatías y muerte súbita cardiaca (MSC) se estudiaron mediante secuenciación de nueva generación en los probandos. La profundidad mínima de lectura obtenida fue > 30 (promedio de $250 \times$ a $400 \times$) en ácido desoxirribonucleico (ADN). Los fragmentos que no cumplían estos criterios se secuenciaron mediante Sanger. La genotipificación en cascada familiar de parientes se realizó mediante secuenciación de Sanger. Un equipo multidisciplinario realizó el análisis bioinformático y la interpretación clínica. La información sobre la frecuencia alélica de la población general (controles) se consideró en función de las poblaciones de la base de datos *Genome Aggregation Database* (gnomAD) y del programa TOPMed. La clasificación de la patogenicidad de las variantes fue conforme a las recomendaciones actuales, que tienen en cuenta la prevalencia de la variante en individuos afectados frente a los controles, datos de cosegregación familiar, estudios funcionales y predictores *in silico*, entre otros criterios²⁴. Se describieron variantes patogénicas/posiblemente patogénicas en cualquiera de los genes secuenciados, así como aquellas de significado clínico incierto en 18 genes de la MCH prioritarios (tabla 1 del material adicional).

Además, se establecieron contactos durante el primer encuentro ibérico sobre miocardiopatías (Óbidos, Portugal, marzo de 2017) para recopilar información de portadores de p.Arg21Leu de *TPM1* identificados en otros centros portugueses y españoles.

Caracterización fenotípica

Se revisaron los datos clínicos de los probandos y familiares, y se realizaron los árboles genealógicos. Se incluyó a todas las familias portadoras, independientemente de la duración del seguimiento o del número de familiares evaluados. Se analizaron los factores relacionados con la penetrancia y la expresión de la enfermedad en la MCH: edad, sexo, genotipo, características clínicas y factores de riesgo de MSC. El inicio temprano se definió como diagnóstico en personas menores de 35 años²⁵. Los criterios diagnósticos y el modelo de estratificación del riesgo de MSC en MCH siguieron las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)³. Todos los probandos cumplían los criterios diagnósticos convencionales de MCH, con un grosor de pared en la ecocardiografía $\geq 1,5$ cm al menos en un segmento miocárdico. Se consideró diagnosticados de MCH a los familiares portadores con un grosor de la pared del ventrículo izquierdo $\geq 1,3$ cm. A los familiares solo con pequeños cambios en el electrocardiograma (ECG) o con ECG y ecocardiografía normales, independientemente de su estado de portador, se los consideró clínicamente no afectados. A los familiares sin una evaluación diagnóstica, se los clasificó como no examinados. Se obtuvo la puntuación de riesgo de MSC (calculadora ESC) de los portadores con diagnóstico de MCH y datos clínicos disponibles. También se consideraron otros riesgos de MSC^{2,26}: aneurisma apical del ventrículo izquierdo, MCH terminal y realce tardío de gadolinio (RTG) extenso (definido en este estudio como afección ≥ 3 segmentos cardiacos) en la resonancia magnética.

La probabilidad acumulada de incidencia de muerte cardiovascular o equivalente (MSC, descarga apropiada de un desfibrilador, muerte por insuficiencia cardiaca, muerte relacionada con accidente cerebrovascular y muerte cardiaca no especificada) y trasplante cardiaco se estimó con el método de Kaplan-Meier, y los factores se compararon mediante el método del orden logarítmico (Mantel-Cox). Se calculó la supervivencia desde el nacimiento. Se

consideró que un valor de p bilateral $< 0,05$ indicaba significación estadística. En esta evaluación se incluyó a los portadores de p.Arg21Leu de *TPM1* (probandos y familiares) y a todos los familiares de primer y segundo grado clínicamente afectados sin pruebas genéticas. La probabilidad acumulada de un diagnóstico de MCH en portadores por edad también se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Se calculó un logaritmo de 2 puntos de las probabilidades (puntuaciones LOD) en todas las familias utilizando el paquete PARAMLINK del software R. El modelo se estableció con $\theta = 0$, tasa de fenocopia = 0,005 y 2 valores de penetrancia diferentes: 0,80 y 0,95. Se asignó un estado indeterminado a los familiares con solo sospecha diagnóstica registrada, así como a los varones menores de 50 años y las mujeres menores de 55 años que no cumplían los criterios clínicos de MCH y más adelante podrían contraer la enfermedad.

También se recopiló información sobre la región de origen de cada probando para estimar el número de familias portadoras en diferentes regiones y la distribución geográfica de la variante en Portugal y España.

Los análisis estadísticos se realizaron con la versión 3.4.3 del software R (R Foundation for Statistical Computing, Austria) y la versión 7.7.6 de las mutaciones Health in Code (HiC) (Health in Code SA, España).

RESULTADOS

Se identificó p.Arg21Leu de *TPM1* en 25/10.561 (0,23%) probandos consecutivos con diferentes cardiopatías hereditarias secuenciados en nuestro centro. La variante estaba presente en 25/4.099 (0,61%) probandos de MCH y ausente en 6.462 probandos con otros fenotipos cardiacos (0/3.830 con miocardiopatías dilatada, no compactada y arritmogénica, 0/1.590 con canalopatías y 0/1.042 con otras cardiopatías hereditarias; $p < 0,0001$). Esta variante apareció en heterocigosis simple en 10/62.784 (0,016%) individuos de la población del programa TOPMed y en 5/120.158 individuos (0,004%) de 55-65 años de la población gnomAD (muestras no TOPMed).

Además, se incluyó a otros 6 probandos identificados en otros hospitales colaboradores. En total, se identificó a 83 portadores (el 50,6% varones) y 31 probandos. Se describieron datos clínicos detallados de 67 portadores; 44 (65,7%) se vieron afectados clínicamente (tabla 2 del material adicional y figura 1 del material adicional).

Se realizaron 28 estudios árboles genealógicos (no se comunicaron datos familiares de 3 probandos) y se documentó la cosegregación familiar de la variante con un patrón de herencia autosómico dominante (puntuación LOD combinada = 3,95). Todos los estudios genealógicos, la población de estudio, las puntuaciones LOD específicas, los datos clínicos individuales y las puntuaciones de riesgo de MSC se recogen en el material adicional.

Se evaluó a probandos de 13 hospitales (4 portugueses y 9 españoles). El origen de las familias se concentró en la parte occidental de la península ibérica (la región de Braga en el norte de Portugal, y Galicia y Extremadura en España) (figura 1). No se identificó la variante p.Arg21Leu de *TPM1* en muestras derivadas de hospitales de otras partes del mundo.

Edad en el momento del diagnóstico

El porcentaje acumulado de diagnóstico de portadores por edad y sexo se muestra en la figura 2. A la edad de 30 años, el 25% de los varones y el 6% de las mujeres tenían diagnóstico clínico de MCH. La incidencia aumentaba a los 50 años al 50% de los varones y el 25% de las mujeres portadores. A los 70 años, aproximadamente el

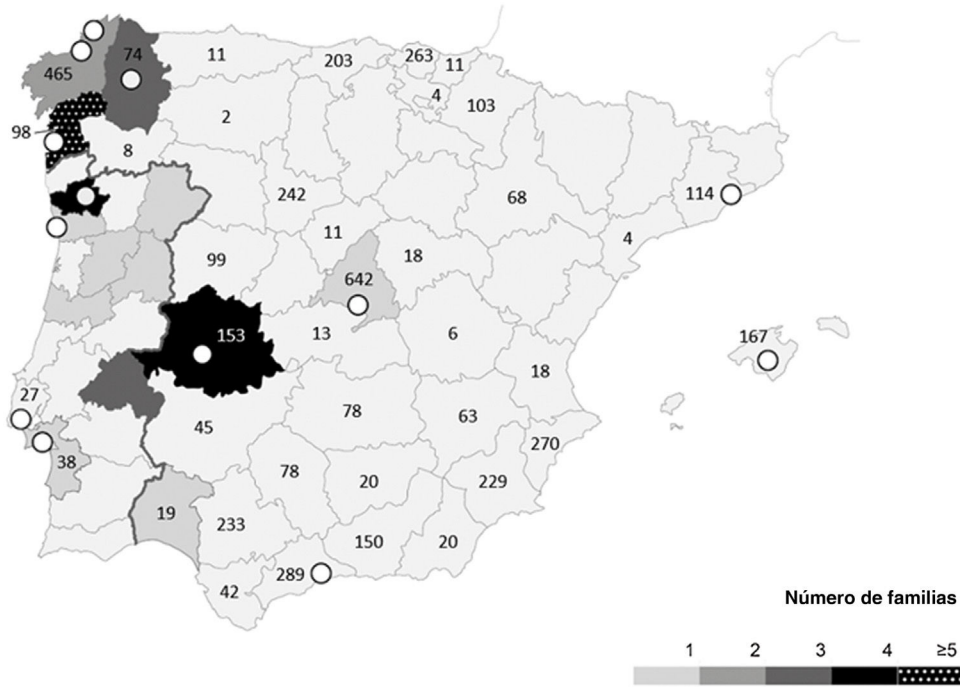


Figura 1. Distribución geográfica (por origen) de las familias portadoras de la variante p.Arg21Leu de *TPM1*. Mapas de Portugal y España por regiones. La concentración de familias (origen) está representada en escala de grises. Los círculos blancos indican los hospitales de referencia donde se identificó a los probandos. Los números (n) representan los estudios de miocardiopatía hipertrófica solicitados por cada región.

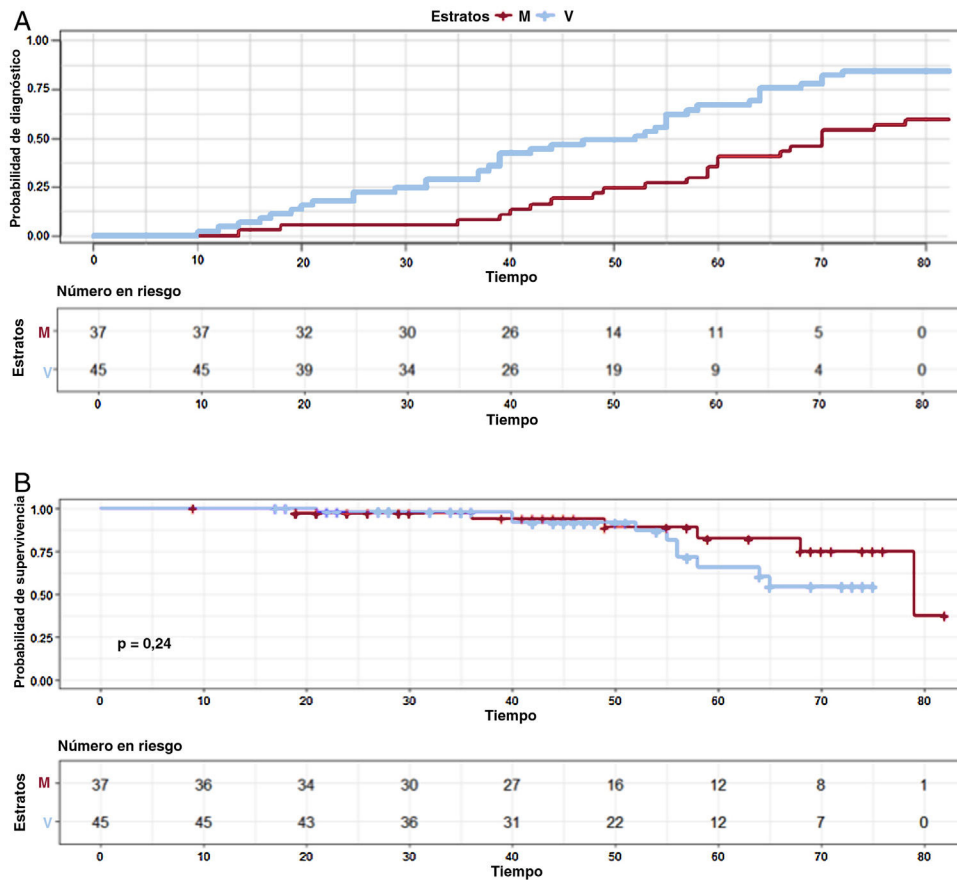


Figura 2. Probabilidad acumulada de diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica de portadores de p.Arg21Leu de *TPM1* (arriba) y función de supervivencia (abajo), tanto por edad como por sexo. Los varones están representados en azul y las mujeres, en rojo. M: mujer; V: varón.

Tabla 1
Características clínicas de p.Arg21Leu de TPM1 (n=67)

Portadores con datos	Total (n=67), n/N	%	Media ± DE	Probandos (n=31), n/N	%	Media ± DE	Familiares (n=36), n/N	%	Media ± DE
No afectados	23/67	34,3		0/31			23/36	63,8	
Afectados	44/67	65,7		31/44	70,4		13/44	29,6	
Varones:mujeres	1,01			1,38			0,53		
Edad al momento del diagnóstico (años)			47,3 ± 18,8 (intervalo, 11-73)			46,6 ± 19,3			48 ± 16,5
Duración media del seguimiento (años)			7,7 ± 7,1						
Síntomas									
Disnea	14/44	31,8		12/31	38,7		2/13	15,4	
NYHA II	9/44	20,45		7/31	22,6		2/13	15,4	
NYHA III-IV	5/44	11,4		5/31	16,1		0/13		
Síncope	5/44	11,4		5/31	16,1		0/13		
Dolor torácico	4/44	9,1		4/31	12,9		0/13		
Imágenes									
<i>HVI</i>									
Apical	7/44	15,9		5/31	16,1		2/13	15,4	
Septal asimétrico	34/44	77,3		24/31	77,4		10/13	76,9	
Concéntrico	1/44	2,3		1/31	3,2		0/13		
Atípico	2/44	4,5		1/31	3,2		1/13	7,7	
Grosor máximo de la pared (mm)			21,4 ± 7,65			22,2 ± 8,1			15,1 ± 6,6
Masa del VI (g)	11/44	25	290,5 ± 168,3	5/31	16,1	338 ± 173,9	6/13	46,2	251 ± 168,3
OTSVI	15/44	34,1		12/31	38,7		3/13	23,1	
Valor máximo (mmHg), media			67,4 ± 33,8			65,1 ± 35,6			73,2 ± 33,1
Respuesta anómala a la prueba de esfuerzo	5/44	11,4		4/31	12,9		1/13	7,7	
Obstrucción medioventricular	0/44			0/31			0/13		
Aneurisma apical del VI	0/44			0/31			0/13		
Fracción de eyección (%)			68,3 ± 8,6			68,2 ± 9,2			68,5 ± 7,4
Disfunción sistólica	0/44			0/31			0/13		
Disfunción diastólica del VI	22/44	50		16/31	51,6		6/13	46,2	
Grado I	14/44	31,8		10/31	32,2		4/13	30,8	
Grado II	7/44	15,9		5/31	16,1		2/13	15,4	
Patrón restrictivo	1/44	2,3		1/31	3,2		0/13		
Dilatación de la aurícula izquierda (mm)^{a,**}	26/44	59,1	40,38 ± 6,7	21/31	67,7	41,64 ± 6,5	5/13	38,5	37,86 ± 6,62
Resonancia magnética	18/44	40,9		15/31	48,4		3/13	23,1	
Sin RTG	5/18	27,8		3/15	20		2/3	66,7	
RTG en 1-2 segmentos	9/18	50		9/15	60		0/3		
RTG ≥ 3 segmentos	4/18	22,2		3/15	20		1/3	33,3	
ECG									
Cambios menores en el ECG	40/44	90,9		27/31	87,1		13/13	100	
Altos voltajes**	23/41	56,1		21/27	77,8		2/13	15,4	
Inversión de la onda T	14/41	34,1		10/27	37		4/13	30,7	
Ondas Q patológicas	14/41	34,1		10/27	37		4/13	30,7	
Cambios inespecíficos de repolarización	13/41	31,7		8/27	29,6		5/13	38,4	
Fibrilación auricular	6/44	13,6		5/31	16,1		1/13	7,7	
Enfermedad de conducción	5/44	11,3		5/31	16,1		0/13		
Arritmias ventriculares	8/44	18,2							
TVNS en Holter de 24 h	5/8	62,5		5/31	16,1		0/13		
Latidos ventriculares prematuros	4/8	50		2/31	6,5		2/13	15,4	
Arritmias inducidas por el ejercicio	0/44			0/31			0/13		
Tratamiento									
Cirugía ^b	4/44	9,1		3/31	9,7		1/13	4,5	
Marcapasos	1/44	2,3		0/31			1/13	4,5	
ICDc	4/44	9,1		4/31	11,7		0/13		
Choques apropiados	0		Seguimiento medio, 3,8 años						

Tabla 1 (Continuación)

Características clínicas de p.Arg21Leu de TPM1 (n=67)

Portadores con datos	Total (n=67), n/N	%	Media ± DE	Probandos (n=31), n/N	%	Media ± DE	Familiares (n=36), n/N	%	Media ± DE
Factores que predisponen a la HVI									
Deportes competitivos	6/44	13,6		3/31	9,7		3/13	23,1	
Hipertensión	7/44	15,9		6/31	19,4		1/13	7,7	
Moderada-grave	2/7	28,6		2/31	6,5		0/22		
Arritmias ventriculares									
TVNS en Holter de 24 h	5/8	62,5		5/31	16,1		0/13		
Latidos ventriculares prematuros	4/8	50		2/31	6,5		2/13	15,4	
Arritmias inducidas por el ejercicio									
	0/44			0/31			0/13		
Tratamiento									
Cirugía ^b	4/44	9,1		3/31	9,7		1/13	4,5	
Marcapasos	1/44	2,3		0/31			1/13	4,5	
CDI ^c	4/44	9,1		4/31	11,7		0/13		
Descargas apropiadas	0		Media de seguimiento (3,8 años)						
Factores predisponentes a HVI									
Deportes de competición	6/44	13,6		3/31	9,7		3/13	23,1	
Hipertensión	7/44	15,9		6/31	19,4		1/13	7,7	
Moderada-grave	2/7	28,6		2/31	6,5		0/22		

CDI, cardiodesfibrilador implantado; DE, desviación estándar; ECG, electrocardiograma; HVI, hipertrofia del ventrículo izquierdo; NYHA, New York Heart Association; OTSVI, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; RTG, realce tardío de gadolinio; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida; VI, ventrículo izquierdo. Prueba exacta de Fisher para el valor de p de las subpoblaciones de probandos y familiares, solo se muestra [**] cuando el valor de $p < 0,05$ al comparar probandos y familiares.

^a La diferencia estadística en la dilatación de la aurícula izquierda está restringida para los cocientes (%) (variable dicotómica), no para los valores promedio (DE) (variable contigua).

^b Dos miectomías, 1 cirugía de prótesis mitral + miectomía y 1 trasplante de corazón.

^c Todos los casos de prevención primaria.

17% de los varones y el 46% de las mujeres aún no estaban afectados. La media de edad en el momento del diagnóstico fue $47,3 \pm 18,8$ (intervalo, 11-73) años. Los individuos diagnosticados menores de 35 años fueron el 18% (12/67) de los portadores con datos detallados.

Características fenotípicas

Los datos clínicos obtenidos de 67 portadores (31 probandos y 36 familiares) se resumen en la [tabla 1](#); 44 portadores (66%; 31 probandos y 13 familiares) cumplían los criterios de diagnóstico de MCH según los criterios de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y 23 (34%) no se vieron afectados.

El patrón morfológico del ventrículo izquierdo predominante fue hipertrofia septal asimétrica (34/44; 77%) y 7/44 (16%) presentaban hipertrofia apical. La [figura 2 del material adicional](#) muestra la distribución del grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo por sexo, genotipo y edad en el último seguimiento. Los portadores se concentraron en las HVI de 15-25 mm y las edades avanzadas. La media del grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo fue $21,4 \pm 7,65$ mm. Entre los portadores diagnosticados antes de los 35 años, fue $27,04 \pm 11,2$ mm. En el 34% de los casos (15/44) hubo obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y en el 11% (5/44), respuesta anómala de la presión arterial a la prueba de esfuerzo. El 16% (7/44) presentaba un patrón de seudonormalización y solo 1 caso tenía un patrón restrictivo. No se observó obstrucción medioventricular del ventrículo izquierdo.

Se notificaron anomalías del ECG en el 91% de los portadores afectados; el 13,6% (6/44) de ellos presentaban fibrilación auricular y 5 portadores (11,3%; 5/44) tenían trastornos del sistema de conducción, todos casos de bloqueo auriculoventricular de primer grado. No se incluyó en este subgrupo a un portador con bloqueo auriculoventricular completo tras cirugía de la válvula mitral

porque se consideró que era secundario a la cirugía; se le implantó un marcapasos. Se notificó síncope en el 11,5% (5/44) de los portadores afectados; 8 (8/44; 18%) de los portadores afectados presentaban arritmias ventriculares, 5 de ellos con taquicardia ventricular no sostenida registrada por el sistema de monitorización Holter de 24 horas. No hubo arritmias inducidas por la prueba de esfuerzo. No hubo informes de descargas apropiadas tras un seguimiento medio de 3,8 años entre los 4 pacientes varones a los que se había implantado un desfibrilador automático en prevención primaria; a 3 de ellos se los había diagnosticado en la adolescencia y recibieron los dispositivos aproximadamente 10 años después del diagnóstico. Dos portadores con desfibrilador automático tenían alto riesgo de MSC (el 9,94 y el 6,37% en 5 años) y los otros 2, puntuaciones de riesgo intermedias (ambos con el 4,59% en 5 años), sin marcadores de riesgo de MSC adicionales. Las puntuaciones de riesgo de MSC se obtuvieron en el momento de la toma de decisiones clínicas.

Cuatro portadores con MCH de inicio temprano (33%; 4/12) eran deportistas profesionales (todos jugadores de fútbol) y 2/32 (6,2%) eran portadores con inicio tardío ($p = 0,074$) ([tabla 3 del material adicional](#), características clínicas de los portadores de p.Arg21Leu de TPM1 diagnosticados antes de los 35 años).

Solo 2 características clínicas mostraron diferencias estadísticas significativas entre probandos y familiares ([tabla 1](#)): los probandos tenían mayores voltajes de ECG y más dilatación auricular que los familiares.

Estratificación del riesgo y eventos cardiovasculares

El análisis de supervivencia ([figura 2](#)) mostró que menos del 5% de nuestra población había sufrido muerte cardiovascular o un trasplante cardiaco a los 30 años, aunque esta cifra aumentó hasta el 10% a los 50 años en ambos sexos. El 25% de las mujeres y el 44%

de los varones habían sufrido un evento cardiovascular importante a los 70 años. No se observó diferencia estadística entre sexos ($p = 0,24$).

Se comunicaron 3 muertes cardiovasculares (1 MSC, 1 por insuficiencia cardiaca y 1 cardiaca no especificada) y 1 trasplante cardiaco (en total, 4/83; 5%) de portadores de p.Arg21Leu de *TPM1*. Tras una media de seguimiento de $7,7 \pm 7,1$ años, tampoco se notificaron MSC o trasplante de corazón. Se comunicaron otros 12 eventos cardiovasculares en familiares de primer o segundo grado sin pruebas genéticas; 5 MSC, 2 muertes por insuficiencia cardiaca, 2 muertes relacionadas con accidente cerebrovascular y 3 muertes cardiacas no especificadas. Se informó de que 5 portadores habían sufrido eventos cardiovasculares menores que no estaban incluidos en las curvas de supervivencia: 2 miectomías, 1 reemplazo de válvula mitral por obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo debido al movimiento anterior sistólico y 2 accidentes cerebrovasculares no mortales. Cada evento, la edad en el momento que ocurrió y el sexo del paciente se especifican en la [tabla 4 del material adicional](#).

Se calculó el riesgo de MSC de todos los portadores afectados ($n = 44$). La mayoría de ellos (77,3%; 34/44) tenían una puntuación de riesgo baja (< 4% de riesgo en 5 años), el 18,2% (8/44) tenían valores intermedios (el 4-6% de riesgo en 5 años) y solo el 4,5% (2/44) tenía un riesgo alto (> 6% de riesgo en 5 años). La [figura 3 del material adicional](#) muestra que los portadores se concentraron en las franjas de bajo riesgo de MSC y más edad. A 18 portadores afectados (18/44; 41%) se les había realizado una resonancia magnética; 5/18 (27,8%) no mostraron RTG, 9/18 (50%) presentaron RTG en 1 o 2 segmentos cardiacos y 4/17 (22,2%), RTG en al menos 3 segmentos. No se observó aneurisma apical del ventrículo izquierdo ni MCH en fase terminal.

Portadores homocigotos y otras variantes genéticas

Presentaban genotipos complejos 15 individuos (15/67; 17,9%) de 10 familias; 4 tenían p.Arg21Leu de *TPM1* en homocigosis (4/67; 6%) y 12, una variante genética adicional (12/67; 17,9%); uno de los portadores homocigotos también tenía la variante patogénica p.Asp75Asn de *MYBPC3*. Las características clínicas de los portadores homocigotos se describen en la [tabla 5 del material adicional](#).

Se identificaron 5 variantes genéticas en el gen *MYH7* (p.Gly741Arg y p.Thr1019Asn, clasificadas respectivamente como variantes patogénicas/probablemente patogénicas; p.Lys351Asn, p.Tyr582Cys y p.Leu1333Val como variantes de significado clínico incierto). Se identificaron otras variantes sarcoméricas patogénicas: p.Met281Thr de *TPM1*, p.Arg278Cys de *TNNT2* y p.Met173Val de *MYL3*. Cada una de estas variantes se identificó en diferentes familias. Todas estas variantes se han notificado con muy baja frecuencia alélica (< 0,01%) en la población general, excepto p.Lys351Asn de *MYH7*. Consulte la descripción complementaria de cada variante en la [tabla 6 del material adicional](#), que muestra las características clínicas de los portadores con otra variante genética.

No se comunicó muerte cardiovascular ni trasplante de corazón en los portadores con otra variante genética confirmada. Se notificaron 2 MSC de parientes de primer grado sin pruebas genéticas en familias con otra variante genética patogénica (p.Gly741Arg de *MYH7* y p.Met281Val de *TPM1* respectivamente).

DISCUSIÓN

En este artículo se presenta la mayor población con MCH que porta la misma variante de *TPM1* que se haya descrito hasta la fecha. Este estudio muestra que la variante p.Arg21Leu de *TPM1* está considerablemente sobrerrepresentada en nuestra cohorte de MCH en comparación con las poblaciones de control, y la

cosegregación familiar de la variante con la enfermedad se documentó con una puntuación LOD significativa²⁷. Teniendo en cuenta estos resultados, hay criterios suficientes para clasificar ahora la p.Arg21Leu como claramente patogénica ([tabla 7 del material adicional](#)).

Se identificó la p.Arg21Leu de *TPM1* exclusivamente en pacientes con el fenotipo de MCH. La mayoría de los individuos de nuestra población eran portadores heterocigotos simples con MCH de inicio tardío, fenotipo de leve a moderado, evolución clínica asintomática y un número bajo de muertes cardiovasculares y trasplantes de corazón. La incidencia anual de eventos cardiovasculares fue del 0,25% en el análisis de supervivencia, lo que indica un pronóstico para p.Arg21Leu de *TPM1* mejor de lo esperado para la propia enfermedad ($\cong 0,5\%/año$)^{28,29}. Las puntuaciones de riesgo de MSC estuvieron predominantemente en la banda de riesgo bajo, seguidas aproximadamente del 20% de los casos con puntuaciones intermedias. Solo 2 portadores tenían un riesgo de MSC alto.

En comparación, la variante fundadora finlandesa de *TPM1*, p.Asp175Asn, se describió en la bibliografía como asociada con un fenotipo de MCH leve-moderada y un pronóstico favorable; no obstante, se notificó mayor penetrancia en la edad adulta (91-95%), sobre la base de 2 cohortes más pequeñas no relacionadas^{13,14}. Otras variantes en los genes *MYBPC3* y *MYH7* notificadas anteriormente como efectos fundadores en poblaciones de MCH han mostrado peor pronóstico que la p.Arg21Leu de *TPM1*¹⁷⁻²¹. La media de edad en el momento del diagnóstico de los individuos portadores de algunas de estas variantes también fue menor, aproximadamente una década menos.

Los portadores de p.Arg21Leu en *TPM1* con MCH de inicio temprano eran predominantemente varones. En este grupo, no se informó ninguna otra variante genética patogénica (excepto 1 que tenía una variante de *MYH7* de importancia clínica desconocida). Sus puntuaciones de riesgo de MSC eran superiores a la media general y tenían una HVI más prominente (ambas miectomías descritas en nuestro estudio se encontraron en individuos de este grupo), pero no se documentó muerte cardiovascular ni trasplante de corazón entre los portadores diagnosticados antes de los 35 años. Otros grupos han descrito una evidente heterogeneidad clínica intrafamiliar, similar que con otras variantes de MCH en *TPM1*⁴⁻¹¹, con MSC de individuos con MCH de inicio temprano. En cambio, no hubo eventos CV importantes entre nuestros portadores con MCH de inicio temprano; sin embargo, hubo 1 MSC de un familiar de primer grado de 19 años no genotipificado (debe tenerse en cuenta que se identificó otra variante patogénica de *MYH7* en esta familia) y se comunicó otro caso de MSC de 1 pariente de segundo grado de 21 años no genotipificado. No se informó de MCH en ninguno de estos portadores.

En este estudio se notifica un número considerable de portadores no afectados de edades avanzadas en nuestras familias y también en la población general, lo que indica una penetrancia incompleta. Este inicio tardío de la enfermedad y la penetrancia incompleta de la variante podrían suponer un reto a la hora de demostrar la cosegregación familiar de una variante rara, como p.Arg21Leu de *TPM1*, lo que requirió la agrupación de un mayor número de familias, como se llevó a cabo en esta investigación.

Portadores homocigotos y variantes genéticas adicionales

Casi el 18% de los portadores presentaban una segunda variante genética, porcentaje superior al descrito en la bibliografía (5%) sobre MCH². Estudios previos han demostrado que el número de variantes genéticas puede ser un factor determinante de la gravedad de la enfermedad^{30,31}. Sin embargo, nuestros datos demuestran que la existencia de una segunda variante no se asocia necesariamente con

un fenotipo más grave. La mayoría de los portadores con una variante genética adicional presentaban fenotipos leves o no estaban afectados, lo que podría explicarse por la existencia de 2 variantes con penetrancia tardía o incompleta. La interpretación clínica de los hallazgos genéticos requiere considerar las características clínicas y la penetrancia descritas específicamente de cada una de las variantes identificadas.

Además, también se podría plantear la hipótesis de que la coexistencia de otra variante genética sería necesaria para la penetrancia (manifestación de la enfermedad) de otra variante rara identificada en la población general, pero no ha sido posible comprobar esta asociación estadísticamente en nuestra población.

Varios estudios han asociado variantes sarcoméricas en homocigosis con presentaciones más graves en MCH que cuando estas variantes se identifican en heterocigosis simple^{32,33}. Los portadores homocigotos de p.Arg21Leu de *TPM1* en nuestro estudio mostraron, en general, un fenotipo más pronunciado que los portadores heterocigotos simples (especialmente si se tiene en cuenta la existencia de disfunción diastólica moderada-grave y arritmias ventriculares); sin embargo, estos portadores homocigotos mostraron manifestaciones de la enfermedad de inicio tardío, lo que respalda la opinión de que esta variante probablemente no esté asociada con un fenotipo para el curso de vida.

p.Arg21Leu de *TPM1* como variante fundadora

La distribución geográfica de las familias portadoras mostró una concentración predominante en la parte occidental de la península ibérica, especialmente en las regiones españolas de Galicia y Extremadura, y el norte de Portugal (figura 1). Estos territorios comparten factores históricos y geopolíticos comunes que se remontan al siglo XI o incluso antes³⁴. Se identificó a 4 probandos en hospitales colaboradores ubicados fuera de estas zonas, pero se comunicó que el origen de las familias se encontraba en la región fundadora. Además, la identificación de portadores homocigotos con progenitores no consanguíneos también reflejaría la mayor prevalencia de la variante en regiones específicas.

Un estudio reciente ha descrito una variante fundadora del gen *GLA* en la misma región del norte de Portugal, donde también se ha identificado gran número de familias portadoras de la variante p.Arg21Leu de *TPM1*³⁵. Los autores demostraron que ello estaba relacionado con las particularidades culturales y socioeconómicas (es decir, un alto nivel de endogamia a causa de matrimonios dentro del mismo estrato social) existentes entre los siglos XVII y XIX en esta región. Consideraron que los factores sociales y la penetrancia tardía de la variante perpetuaron la transmisión de la enfermedad en esa región hasta la época contemporánea. Se ha conjeturado que estas características podrían explicar la distribución observada de la variante p.Arg21Leu de *TPM1*.

La existencia de nuestra variante exclusivamente en latinos de poblaciones gnomAD y TOPMed podría reflejar un posible ancestro común de España y Portugal, dado que estos países tuvieron un papel fundamental en la colonización de Latinoamérica. En comparación, se comunica que otra variante de *TPM1*, p.Asp175Asn, descrita como efecto fundador en Finlandia, se encuentra predominantemente en individuos finlandeses europeos en la base de datos gnomAD.

Limitaciones

Este estudio de correlación entre genotipo y fenotipo tiene algunas limitaciones potenciales. En primer lugar, no se comunicó ninguna evaluación clínica ni genética en un gran número (n = 106) de familiares de primer grado identificados en los estudios familiares. Esto puede estar relacionado con la baja repercusión

clínica de la variante y la percepción de riesgo de los médicos y las familias portadoras. Algunas pruebas se realizaron solo en un pequeño número de casos, como la resonancia magnética cardiaca, lo que limita nuestra capacidad para evaluar otros marcadores de riesgo. Además, la curva de Kaplan-Meier presentada en este estudio que muestra la edad en el momento del diagnóstico no debe tomarse como la edad real al inicio de la expresión de la enfermedad, sino solo como el momento en que se estableció el diagnóstico.

Aunque se describe una población relativamente grande que porta la misma variante, las cifras aún son demasiado pequeñas para permitir conclusiones definitivas. En este sentido, un estudio comparativo de las características clínicas de p.Arg21Leu de *TPM1* frente a otras variantes genéticas de este mismo gen puede ofrecer más evidencia para lograr una estratificación del riesgo más asertiva en la MCH. Finalmente, es necesario realizar más estudios para caracterizar mejor el efecto fundador al que este artículo apunta, como los estudios de haplotipos. Sin embargo, creemos que los datos epidemiológicos disponibles son suficientes para respaldar un efecto fundador.

CONCLUSIONES

La disponibilidad de un elevado número de portadores con la misma variante de *TPM1* de un área geográfica definida en Galicia, Extremadura y norte de Portugal permitió la correlación genotipo-fenotipo que reveló que la variante p.Arg21Leu es patogénica y se asocia con MCH de inicio tardío, penetrancia incompleta y una evolución clínica generalmente favorable.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- *TPM1* es uno de los principales genes de la MCH y justifica el 1-5% de los casos de la enfermedad.
- La información clínica disponible sobre los portadores de *TPM1* es bastante escasa en la bibliografía. Por lo tanto, los estudios de correlación genotipo-fenotipo de poblaciones con MCH portadoras de la misma variante sarcomérica podrían ser la oportunidad ideal para comprender mejor el perfil clínico y el pronóstico asociado.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Esta es la mayor población de MCH descrita con la misma variante de *TPM1*, lo que posiblemente constituya un efecto fundador en Portugal y España.
- p.Arg21Leu de *TPM1* es una variante patogénica de MCH con inicio tardío/penetrancia incompleta y un pronóstico generalmente favorable.
- Este estudio podría ser útil para la interpretación clínica de hallazgos genéticos en MCH y para la elaboración de políticas sanitarias en estas regiones.

FINANCIACIÓN

Este artículo no ha contado con financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Lamounier Junior y M. Ortiz han recibido honorarios personales de Health in Code SL, al margen de este estudio. L. Monserrat Iglesias es accionista de Health in Code SL.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2020.12.020>

BIBLIOGRAFÍA

- emsarian SC, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249–1254.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:2761–2796.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. Authors/Task Force members 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733–2779.
- Thierfelder L, MacRae C, Watkins H, et al. A familial hypertrophic cardiomyopathy locus maps to chromosome 15q2. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90:6270–6274.
- Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, et al. Novel missense mutation in alpha tropomyosin gene found in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Moll Cell Cardiol*. 1995;27:2053–2058.
- Watkins H, Anan R, Coviello DA, et al. A de novo mutation in α -tropomyosin that causes hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;91:2302–2305.
- Yamauchi-Takihar. Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, et al. Clinical implications of hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations in the alpha-tropomyosin gene. *Heart*. 1996;76:63–65.
- Karibe A, Tobacman LS, Strand J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel alpha-tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis. *Circulation*. 2001;103:65–71.
- Van Driest SL, Will ML, Atkins DL, et al. A novel TPM1 mutation in a family with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death in childhood. *Am J Cardiol*. 2002;90:1123–1127.
- Jongbloed RJ, Marcelis CL, Doevendans PA, et al. Variable clinical manifestation of a novel missense mutation in the alpha-tropomyosin (TPM1) gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:981–986.
- Vieira E, Oliveira ME, Tkachenko N, et al. A novel missense mutation in the alphas-tropomyosin (TPM1) gene in a family affected with hypertrophic cardiomyopathy. *Nascer e Crescer*. 2016;25(suppl 1):S15.
- Selvi Rani D, Nallari P, Dhandapany PS, et al. Coexistence of Digenic Mutations in Both Thin (TPM1) and Thick (MYH7) Filaments of Sarcomeric Genes Leads to Severe Hypertrophic Cardiomyopathy in a South Indian FHCM DNA. *DNA Cell Biol*. 2015;34:350–359.
- Coviello DA, Maron BJ, Spirito P, et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a «hot spot» in the α -tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:635–640.
- Jääskeläinen P, Miettinen R, Kärkkäinen P, et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland: few founder mutations with benign or intermediary phenotypes. *Ann Med*. 2004;36:23–32.
- Jääskeläinen P, Heliö T, Aalto-Setälä K, et al. Two founder mutations in the alpha-tropomyosin and the cardiac myosin-binding protein C genes are common causes of hypertrophic cardiomyopathy in the Finnish population. *Ann Med*. 2013;45:85–90.
- Ross SB, Bagnall RD, Ingles J, et al. Burden of Recurrent and Ancestral Mutations in Families With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:1–7.
- Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Lifelong left ventricular remodeling of hypertrophic cardiomyopathy caused by a founder frameshift deletion mutation in the cardiac Myosin-binding protein C gene among Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1737–1743.
- Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart*. 2010;96:1980–1984.
- Teirlinck CH, Senni F, Malti RE, et al. A human MYBPC3 mutation appearing about 10 centuries ago results in a hypertrophic cardiomyopathy with delayed onset, moderate evolution but with a risk of sudden death. *BMC Med Genet*. 2012;13:105.
- Calore C, De Bortoli M, Romualdi C, et al. A founder MYBPC3 mutation results in HCM with a high risk of sudden death after the fourth decade of life. *J Med Genet*. 2015;52:338–347.
- Sabater-Molina M, Saura D, Garcia-Molina Saez E, et al. A novel founder mutation in MYBPC3: phenotypic comparison with the most prevalent MYBPC3 mutation in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:105–114.
- van den Wijngaard A, Volders P, Van Tintelen JP, et al. Recurrent and founder mutations in the Netherlands: cardiac Troponin I (TNNI3) gene mutations as a cause of severe forms of hypertrophic and restrictive cardiomyopathy. *Neth Heart J*. 2011;19:344–351.
- ClinVar: Landrum MJ, Lee JM, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:D980985.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–424.
- Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, et al. Evaluation After Sudden Death in the Young: A Global Approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007453.
- Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;4:644–657.
- Nyholt DR. All LODs are not created equal. *Am J Hum Genet*. 2000;67:282–288.
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:655–668.
- Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahony C, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes investigators. Mortality Among Referral Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy vs the General European Population. *JAMA Cardiol*. 2020;5:73–80.
- Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005;42:e59.
- Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1444–1453.
- Kissopoulou A, Trinks C, Green A, et al. Homozygous missense MYBPC3 Pro873His mutation associated with increased risk for heart failure development in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2018;5:716–723.
- Wessels MW, Herkert JC, Frohn-Mulder IM, et al. Compound heterozygous or homozygous truncating MYBPC3 mutations cause lethal cardiomyopathy with features of noncompaction and septal defects. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:922–928.
- Trillo-Santamaría JM, Paül V. The Oldest Boundary in Europe?. A Critical Approach to the Spanish-Portuguese Border: The Raia Between Galicia and Portugal. *Geopolitics*. 2014;1:161–181.
- Azevedo O, Gal A, Faria R, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: Clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab*. 2020;129:150–160.