

## Cartas científicas

**Patrón fenotípico de las miocardiopatías por mutaciones en el gen de la desmina. Estudio clínico y genético en dos unidades de cardiopatías familiares**



**Phenotypic Patterns of Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Desmin Gene. A Clinical and Genetic Study in Two Inherited Heart Disease Units**

## Sr. Editor:

Las desminopatías son un grupo de enfermedades raras producidas por mutaciones en el gen de la desmina, la gran mayoría autosómicas dominantes, caracterizadas por miopatía esquelética y miocardiopatía (principalmente restrictiva) con arritmias o trastornos en la conducción, debido a que la desmina es el principal componente de los filamentos intermedios en el músculo cardíaco, esquelético y liso, y de las fibras de Purkinje<sup>1-3</sup>.

El objetivo es analizar el genotipo y fenotipo de pacientes afectos de miocardiopatía asociada a mutaciones en desmina. Las series publicadas incluyen habitualmente a muy pocos pacientes,

por lo que cualquier contribución puede ayudar a comprender mejor esta enfermedad.

En 2 centros con 819 familias estudiadas, se analizó a las que, tras el estudio genético guiado por el fenotipo (miocardiopatía restrictiva/dilatada con patrón restrictivo, familias con alta tasa de implante de marcapasos, miopatía esquelética y/o elevación de creatinina), presentaban una mutación en desmina. La secuenciación del gen se realizó mediante Sanger o *next-generation sequencing*. Se consideró mutación patógena a un cambio en la secuencia de aminoácidos respecto a las de referencia cuando cumplía 3 criterios: segregaba con los miembros de la familia afectados, no estaba presente en 200 cromosomas de individuos sanos no relacionados y era un residuo conservado entre especies e isoformas de desmina.

Estudiamos a 20 pacientes de 4 familias, en las que identificamos 3 mutaciones patogénicas: Ile367Phe (2 familias, Sanger), Pro419Ser (Sanger) y Arg415Gln (*next-generation sequencing*). De estos, 16 presentaban desminopatía (2 portadores obligados fallecidos por miocardiopatía, sin confirmación genética) y 4 eran portadores jóvenes no afectados (tabla). La media de edad al diagnóstico era

## Tabla

Datos clínicos y genéticos de las familias y los pacientes incluidos en el estudio

Familia	Mutación desmina	Edad/ sexo	Fenotipo cardíaco	Edad al diagnóstico (años)	HFMS	Presentación	NHYA	FA	TV	FEVI	Marcapasos/ edad (años)	DAI	Elevación CK	Miopatía esquelética	Muerte
1/Probando	I367F	40/V	MR	36	S	Disnea	3	N	N	25	S/37	S <sup>c</sup>	S	S	S
1/Primo	I367F	43/M	MR	22		Síncope	2	S	N	60	S/22	N	N	N	N
1/Madre	I367F	67/M	MR	49		Disnea	2	S	N	58	S/49	N	N	N	N
1/Hermano		28/V	?	28		?	?	?	?	?	N	N	?	?	S
1/Sobrino <sup>a</sup>	I367F	21/V	Normal <sup>a</sup>				1	N	N	60	N	N	N	N	N
1/Prima <sup>a</sup>	I367F	34/M	Normal <sup>a</sup>				1	N	N	60	N	N	N	N	N
2/Probando	I367F	34/V	MR	27	S	Disnea	2	N	N	65	S	N	N	S	N
2/Hermano	I367F	39/V	MR	37		Disnea	3	N	N	60	S	N	N	S	N
2/Tía	I367F	53/M	Normal	50		Miopatía	2	N	N	60	N	N	N	S	N
2/Tía-abuela	I367F	73/M	MR	?		Miopatía	1	N	N	?	N	N	?	S	S
2/Padre		48/V	?	?		?	?	?	?	?	S	N	?	S	S
2/Hermanastra <sup>a</sup>	I367F	26/M	Normal <sup>a</sup>				1	N	N	60	N	N	N	N	N
2/Tío	I367F	46/V	MR	?		?	2	?	?	?	S	N	S	S	N
3/Probando	P419S	28/V	MR	24	N	Miopatía	2	N	S	55	S/26	S <sup>d</sup>	S	S	N
3/Madre	P419S	56/M	MR	42		Miopatía	2	N	N	60	S/48	N	N	S	N
4/Probando	R415E	30/V	MAVI	30	N	MSC deporte	1	N	S	?	N	N	?	N	S
4/Padre	R415E	69/V	MD	52		Palpitaciones	3 <sup>b</sup>	S	S	26	S/52	S <sup>e</sup>	N	N	N
4/Hermano	R415E	26/V	MC	26		Cribado familiar	1	N	N	70	N	N	N	N	N
4/Tío	R415E	66/V	MR	65		Cribado familiar	2	S	S	50	N	N	N	N	S
4/Prima <sup>a</sup>	R415E	37/M	Normal <sup>a</sup>	32		Cribado familiar	1	N	N	70	N	N	N	N	N

CK: creatinina; DAI: desfibrilador automático implantable; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HFMS: historia familiar de muerte súbita; I367F: Ile367Phe; M: mujer; MAVI: miocardiopatía arritmogénica de ventrículo izquierdo; MC: miocardiopatía no especificada; MD: miocardiopatía dilatada; MR: miocardiopatía restrictiva; MSC: muerte súbita cardíaca; NHYA: clasificación de la disnea de la *New York Heart Association*; N: no; P419S: Pro419Ser; R415E: Arg415Gln; S: sí; TV: taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida; V: varón.

<sup>a</sup> Portadores genotipo+, fenotipo-.

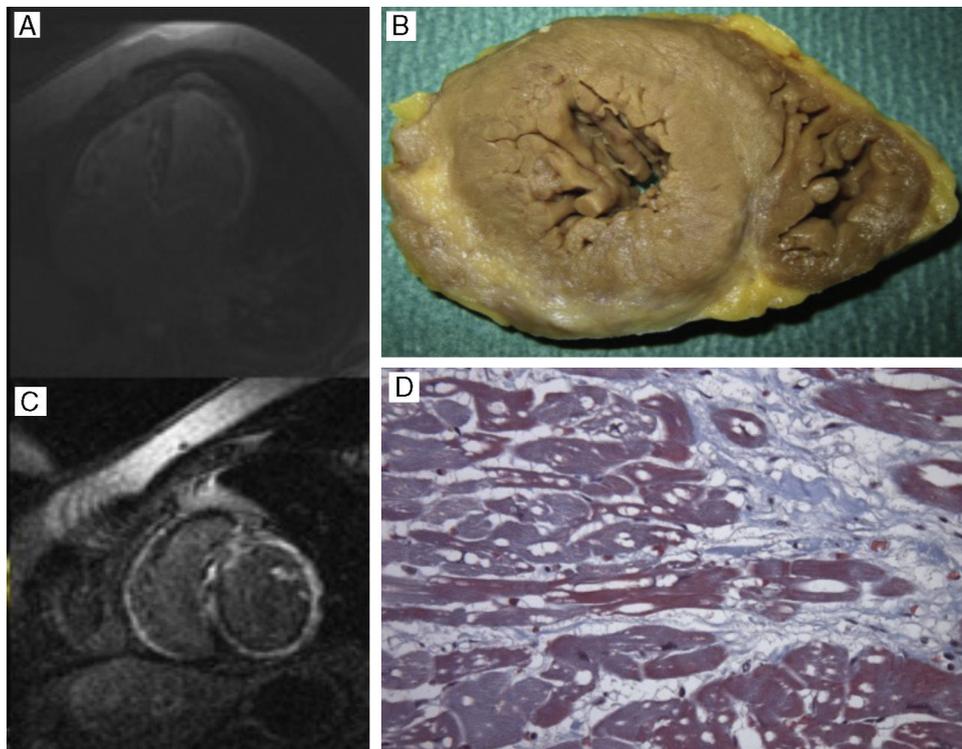
<sup>b</sup> Trasplante cardíaco.

Indicaciones de DAI:

<sup>c</sup> TVNS + bloqueo auriculoventricular.

<sup>d</sup> TVNS + bloqueo trifascicular sintomático.

<sup>e</sup> TVNS + síndrome bradicardia-taquicardia.



**Figura.** A y C: cardiopresonancia del probando de la familia 1 (mutación *DES* Ile367Phe), que muestra dilatación biauricular y biventricular y fibrosis extensa transmural en pared libre del ventrículo izquierdo, septo y ventrículo derecho. B y D: necropsia del probando de la familia 4 (mutación *DES* Arg415Glu), que muestra grosores y diámetros normales, hipertrofia fibrilar y fibrosis subepicárdica grave, vacuolización citoplásmica y pérdida miofibrilar, todo ello compatible con miocardiopatía arritmogénica ventricular izquierda.

35 ± 15 años. Dos familias indicaron a varios familiares portadores de marcapasos y fallecidos de muerte súbita en la tercera o la cuarta década. La clínica más común fue la insuficiencia cardiaca con trastornos de la conducción auriculoventricular. El patrón ecocardiográfico más común fue la miocardiopatía restrictiva, con grosor miocárdico normal o hipertrofia leve ( $11,4 \pm 2,4$  mm) y función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) conservada, salvo 2 pacientes que sufrieron disfunción del VI grave y otro con fenotipo de miocardiopatía arritmogénica del VI (figura). Se realizó cardiopresonancia a 4 pacientes, todos con fibrosis transmural extensa; 7/11 varones y 3/5 mujeres precisaron marcapasos por bloqueo auriculoventricular a edades precoces, incluso 2 varones requirieron resincronización ventricular y 3 desfibriladores automáticos implantables por taquicardia ventricular no sostenida.

El grado de miopatía esquelética fue variable, principalmente debilidad y atrofia muscular distal y progresiva de extremidades inferiores. Hubo una elevada penetrancia a partir de la tercera década, con expresión más grave en varones.

Seis pacientes fallecieron en el seguimiento: 1 por muerte súbita (varón de 30 años, miocardiopatía arritmogénica VI), 2 por insuficiencia cardiaca (varón de 40 años con disfunción del VI grave y 1 varón de 66 con miocardiopatía restrictiva) y 3 por causas desconocidas (1 portador de marcapasos).

Se conocen pocos datos de estas 3 mutaciones, ya que solo están descritas por la literatura en 4 familias: 1 familia Ile367Phe<sup>1,2</sup>, 3 Pro419Ser<sup>1,2,4</sup> y ninguna Arg415Glu.

La mutación Ile367Phe se ha descrito previamente como patogénica<sup>2</sup>. En nuestras 2 familias comprobamos la segregación de la mutación con la enfermedad. El fenotipo es común al ya descrito: miocardiopatía restrictiva, bloqueo auriculoventricular y miopatía esquelética.

La mutación Pro419Ser también se ha descrito y presenta un fenotipo más variable: afección neurológica marcada con predominio de debilidad muscular distal y voz nasal, miocardiopatía

restrictiva y bloqueo auriculoventricular, y en otra familia miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho<sup>2,4</sup>. Esta mutación se localiza en la cola del gen, comúnmente aparece la miocardiopatía sola o seguida de afección esquelética. Por el contrario, la Ile367Phe está situada en un *hot spot* y reviste mayor gravedad<sup>2</sup>.

La mutación Arg415Glu en el exón 6 no se ha descrito antes y afecta al *splicing*. En nuestra familia se demuestra la cosegregación. El probando falleció de muerte súbita, con hallazgos histológicos de miocardiopatía arritmogénica del VI, y es el primer caso publicado de esta asociación. Esta mutación produjo en la mayoría de nuestros pacientes miocardiopatía grave pero sin miopatía esquelética.

Destaca que estos pacientes llegaron a la consulta con otros diagnósticos, como cardiopatía hipertensiva en fase dilatada o miocardiopatía hipertrófica. El cuarto probando fue diagnosticado tras muerte súbita. El estudio especializado permitió sospechar su origen, confirmado mediante genética. El posterior estudio familiar ha permitido diagnosticar a 14 portadores, 10 con miocardiopatía restrictiva y/o miopatía esquelética y 4 jóvenes portadores no afectados. Asimismo ha permitido excluir del seguimiento a 16 familiares.

Se concluye que las desminopatías se presentan comúnmente como miocardiopatía restrictiva con insuficiencia cardiaca en la tercera o la cuarta década, bloqueo auriculoventricular avanzado precoz que obliga a implante de marcapasos y en algunos casos, además, desfibrilador automático implantable por taquicardia ventricular no sostenida.

## FINANCIACIÓN

Red Investigación Cardiovascular (RIC) del Instituto de Salud Carlos III (PI14/01477, RD12/0042/0029, RD12/0042/0069), FEDER y CIBEROBN (CB12/03/30038), Madrid, España.

Tomás Ripoll-Vera<sup>a,b,\*</sup>, Esther Zorio<sup>c</sup>, José M. Gámez<sup>a,b</sup>, Pilar Molina<sup>d</sup>, Nancy Govea<sup>b,e</sup> y David Crémer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>b</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup>Servicio de Histopatología, Instituto Medicina Legal, Valencia, España

<sup>e</sup>Sección de Genética, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [tripoll@hsl.es](mailto:tripoll@hsl.es) (T. Ripoll-Vera).

On-line el 1 de octubre de 2015

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Goldfarb LG, Olive M, Vicart P, Goebel HH. Intermediate filament diseases: desminopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2008;642:131-64.
2. Olive M, Armstrong J, Miralles F, Pou A, Fardeau M, Gonzalez L, et al. Phenotypic patterns of desminopathy associated with three novel mutations in the desmin gene. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:443-50.
3. Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, Pellegrini C, Grasso M, Previtali S, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:477-83.
4. Wahbi K, Béhin A, Charron P, Dunand M, Richard P, Meune C, et al. High cardiovascular morbidity and mortality in myofibrillar myopathies due to DES gene mutations: a 10-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord.* 2012;22:211-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.010>

**La arteria septal descendente: descripción de esta variante anatómica coronaria poco frecuente en tres escenarios clínicos diferentes**



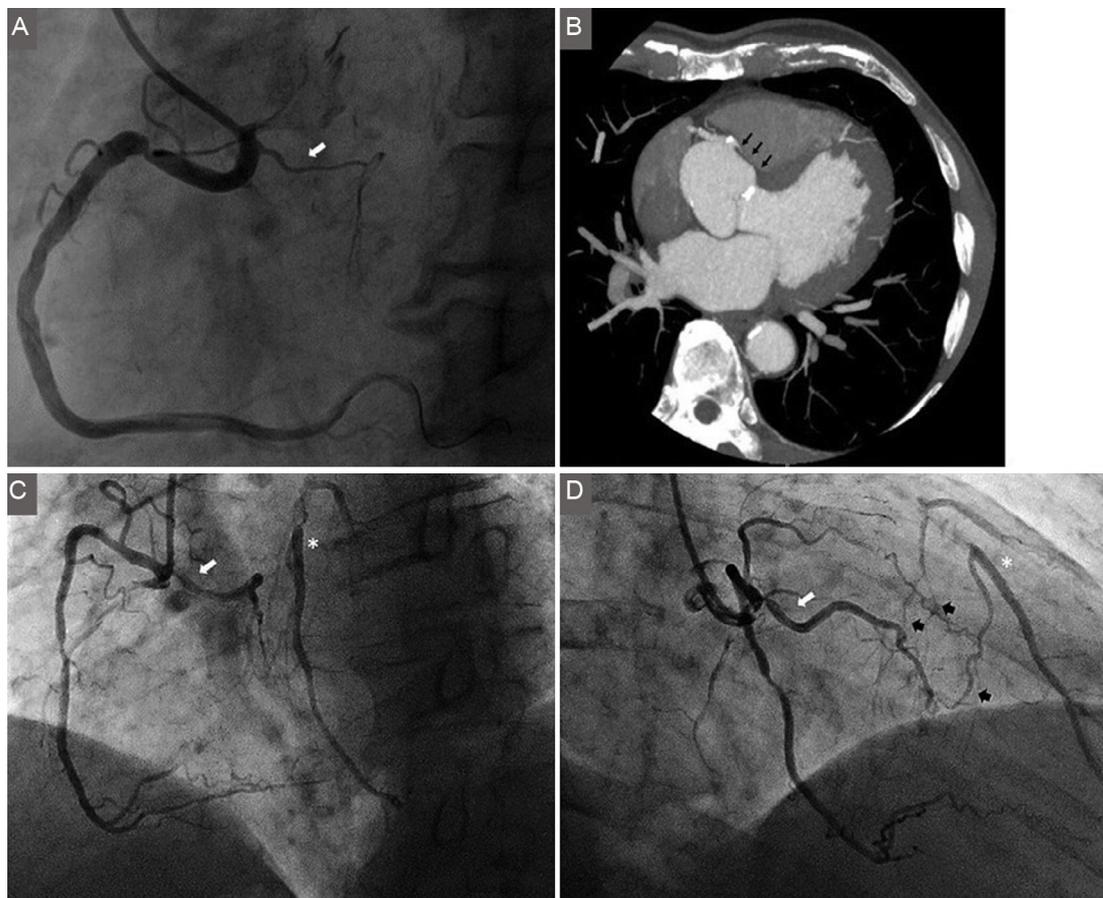
**The Descending Septal Artery: Description of This Infrequent Coronary Anatomical Variant in Three Different Clinical Scenarios**

Sr. Editor:

Las ramas coronarias septales que tienen su origen en la arteria coronaria derecha (ACD) o el seno coronario derecho, a las que se

denomina arteria septal descendente (ASD)<sup>1</sup> o rama de Bonapace<sup>2</sup>, se describen excepcionalmente. Sin embargo, la ASD podría desempeñar un papel en ciertas situaciones y por ello es necesario identificarla y evaluarla adecuadamente. En esta serie se revisan tres casos de ASD identificados durante la angiografía coronaria en diferentes escenarios clínicos.

Un varón de 60 años de edad fue remitido a una angiografía coronaria por dolor torácico con el ejercicio y detección de una lesión significativa en la ACD en la angiotomografía computarizada (angio-TC) coronaria. Se utilizó un catéter multipropósito para cateterizar la ACD a través de la arteria femoral derecha. Se visualizó una ASD que



**Figura 1.** A: proyección oblicua anterior izquierda a 60° de la arteria coronaria derecha. Flecha blanca: arteria septal descendente que comparte un ostium común con la arteria coronaria derecha (tipo II). B: angiotomografía computarizada del mismo paciente; se observa una arteria septal descendente mal definida (flechas negras). C y D: proyecciones oblicua anterior izquierda a 60° y oblicua anterior derecha a 30° de la arteria coronaria derecha, con una lesión significativa en su segmento medio; una arteria septal descendente originada en el segmento proximal (tipo I, flechas blancas) da origen a colaterales que van a parar a una descendente anterior izquierda con oclusión crónica (asterisco) a través de varias ramas septales (flechas negras).