

Artículo original

Entendimiento de la miocardiopatía hipertrófica mediante el estudio de una variante patogénica fundadora



Rebeca Lorca^{a,*}, Juan Gómez^a, María Martín^{a,b}, Rubén Cabanillas^c, Juan Calvo^d, Víctor León^a, Isaac Pascual^a, César Morís^{a,e,f}, Eliecer Coto^{a,e,f} y José Julián R. Reguero^{a,e}

^a Unidad de Cardiopatías Familiares, Departamento de Cardiología y Genética Molecular, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias, España

^b Departamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

^c Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, Asturias, España

^d Departamento de Radiología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias, España

^e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (IISPA), Oviedo, Asturias, España

^f Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2017

Aceptado el 22 de enero de 2018

On-line el 30 de junio de 2018

Palabras clave:

Miocardiopatía hipertrófica

MYBPC3

Variante patogénica

Proteína truncada

RESUMEN

Introducción y objetivos: La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad cardíaca hereditaria más frecuente. El desafío actual radica en la clasificación precisa de la patogenicidad de variantes asociadas a las MCH. Para la evaluación inicial de la MCH se recomienda una ecocardiografía transtorácica (ETT). La cardioponancia magnética (CRM) también debe considerarse. El objetivo fue reevaluar la penetrancia y expresión clínica de la variante patogénica MYBPC3 p.G263*.

Métodos: Se estudiaron los principales genes sarcoméricos, mediante *next-generation sequencing*, en 384 índices con MCH y una cohorte control de 450 individuos sanos. Se identificaron todos portadores de MYBPC3 p.G263* y se realizó cribado familiar. Se recogió información clínica de manera retrospectiva hasta 2015 y prospectiva a partir de entonces. Se realizó un esfuerzo extra para realizar CRM en todos los portadores de la variante independientemente del resultado de la ETT.

Resultados: Trece casos índice con MCH y ninguno de la cohorte control eran portadores de la variante MYBPC3 p.G263*, patogénica según el *American College of Medical Genetics and Genomics* y la *Association for Molecular Pathology*. Mediante cribado familiar se identificó a un total de 39 portadores. La mayoría se diagnosticó de MCH asintomática, con inicio tardío de la enfermedad y un curso relativamente benigno, pero con potenciales complicaciones tardías. Se encontró una penetrancia cercana al 70% evaluada por la ETT y del 87% por CRM. La penetrancia era edad-dependiente, y alcanzó el 100% en mayores de 55 años.

Conclusiones: MYBPC3 p.G263* comparte con la mayoría de las variantes patogénicas truncantes en este gen un inicio tardío, un curso relativamente benigno en los jóvenes y una alta penetrancia. La CRM podría ser una herramienta útil en la evaluación de portadores independientemente de la ETT.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Insights Into Hypertrophic Cardiomyopathy Evaluation Through Follow-up of a Founder Pathogenic Variant

ABSTRACT

Introduction and objectives: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited cardiac disease. The current challenge relies on the accurate classification of the pathogenicity of the variants. Transthoracic echocardiography (TTE) is recommended at initial evaluation and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging should also be considered. We aimed to reappraise the penetrance and clinical expression of the MYBPC3 p.G263* variant.

Methods: Three hundred and eighty-four HCM probands and a control cohort of 450 individuals were studied for the main sarcomere genes by next-generation sequencing. All MYBPC3 p.G263* carriers were identified and family screening was performed. Clinical information was recorded retrospectively before 2015 and prospectively thereafter. Extra effort was invested in performing CMR in all carriers, despite TTE results.

Results: Thirteen HCM probands and none of the controls were carriers of the MYBPC3 p.G263* pathogenic variant (according to the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology). A total of 39 carriers were identified with family screening. Most patients with HCM were asymptomatic at the time of diagnosis and showed late-onset disease. Despite having a relatively benign course in the young, late HCM-related complications could occur. Penetrance

Keywords:

Hypertrophic cardiomyopathy

MYBPC3

Pathogenic variant

Truncated protein

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Avda. Roma s/n, 33011 Oviedo, Asturias, España. Correo electrónico: lorcarebeca@gmail.com (R. Lorca).

was around 70% when evaluated by TTE and was 87.2% with TTE plus CMR. Penetrance was age-dependent, reaching 100% in carriers older than 55 years.

Conclusions: MYBPC3 p.G263* shares with most truncating pathogenic variants in this gene a late onset, relatively benign clinical course in the young, and high penetrance. Cardiac magnetic resonance could be a useful tool to evaluate carriers despite TTE results.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

ACMG/AMPA: American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology
 ACVI: ausencia de compactación del ventrículo izquierdo
 CRM: cardioponencia magnética
 ETT: ecocardiografía transtorácica
 MCH: miocardiopatía hipertrófica
 MSC: muerte súbita cardíaca

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se ha definido como un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo que no se explica solo por las condiciones de carga anormales¹. La MCH es la cardiopatía hereditaria más frecuente y afecta a 1 de cada 500 personas; tiene un perfil anatomopatológico, clínico y genético bien definido². Se recomienda realizar en la evaluación inicial una ecocardiografía transtorácica (ETT) a todo paciente con MCH (clase I, nivel B), y debe considerarse la posible conveniencia de una cardioponencia magnética (CRM) en la evaluación inicial si los recursos y la experiencia locales lo permiten¹.

En la mayoría de los casos, la MCH se hereda en forma de un rasgo genético autosómico dominante³, con una penetrancia incompleta y una expresión clínica diversa¹. La secuenciación de los genes de proteínas sarcoméricas identifica una variante causante de la enfermedad en hasta un 60% de los casos³, y la mayor parte de las variantes son de MYH7 (cadena pesada de miosina beta) y MYBPC3 (proteína C transportadora de miosina cardíaca)⁴. Aunque se recomienda realizar pruebas genéticas a todos los pacientes con MCH para que sea posible el cribado genético de los familiares (clase I, nivel B), la falta de datos sólidos respecto a asociaciones específicas entre genotipo y fenotipo ha reducido su repercusión en el manejo clínico que no va más allá del cribado de detección sistemática¹. Dado el bajo número de familias con variantes patogénicas específicas que se ha descrito en la literatura médica, las conclusiones respecto a correlaciones entre genotipo y fenotipo son escasas⁵. No obstante, esta situación podría mejorar a medida que se obtengan más datos¹. Actualmente, el reto real radica en establecer la clasificación exacta de la patogenicidad de las variantes^{2,6}, es necesario dedicarle esfuerzos adicionales. Resulta imprescindible un conocimiento profundo de los mecanismos patogénicos de las variantes que se dan en cada gen para establecer una clasificación fiable. Parece ser que la mayoría de las variantes patogénicas que se dan en los genes sarcoméricos son variantes con cambio de sentido y su comportamiento corresponde a un mecanismo de dominancia negativa^{5,7}. Sin embargo, en el gen MYBPC3, la mayoría de las variantes patogénicas parecen tener un mecanismo patogénico diferente⁸.

La descripción de variantes patogénicas fundadoras brinda una oportunidad única de evaluar las relaciones clínicas entre un genotipo específico y el fenotipo. Anteriormente hemos descrito la nueva variante MYBPC3 p.G263*, que fue la variante registrada con más frecuencia en una región del norte de España⁹. El objetivo de este estudio es reevaluar la penetrancia y la expresión clínica de esta probable variante patogénica fundadora.

MÉTODOS

Población del estudio y análisis genético

Se estudiaron 384 casos índice de MCH de nuestra unidad de referencia de miocardiopatías familiares para determinar los principales genes sarcoméricos mediante *next-generation sequencing* según lo descrito por Gómez et al.^{10,11}. Además, se secuenció con el mismo panel de genes a 450 individuos de la cohorte sana RENASTUR, de 60-85 años de edad y sin síntomas de MCH, tal como se ha descrito en otra publicación¹⁰⁻¹³. Se aisló ADN genómico de los pacientes a partir de muestras de sangre. Se obtuvo el consentimiento por escrito de cada uno de los participantes y el protocolo de investigación se atuvo a lo establecido en las directrices éticas de nuestro centro.

Análisis de la clasificación de variantes

El American College of Medical Genetics and Genomics y la Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) recomiendan evaluar la patogenicidad de las variantes para los trastornos mendelianos con una clasificación probabilística («patogénica», «probablemente patogénica», «de significación desconocida = VSD», «probablemente benigna» y «benigna») basándose en múltiples líneas de evidencia⁶. Se utiliza el criterio de una frecuencia alélica > 5% en el Exome Sequencing Project, el 1000 Genomes Project o el Exome Aggregation Consortium (ExAC) como única base para establecer una interpretación de benignidad. En consecuencia, las variantes de menor frecuencia descritas tras la aparición de la guía de ACMG/AMP de 2015, como la MYBPC3 p.G263*, se evaluaron basándose en estos documentos⁶.

Evaluación clínica

Se identificó y trató a los portadores de MYBPC3 p.G263* según lo indicado en las guías de la MCH¹. Se elaboró un árbol genealógico de cada probando y se realizó un cribado genético de todos los familiares a los que se pudo acceder.

Se realizó una evaluación clínica que incluyó los antecedentes personales familiares, una exploración física, electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo, monitorización Holter de 24 h, ETT y CRM si era posible. La información clínica se registró retrospectivamente antes de 2015 y prospectivamente desde 2015 hasta la fecha.

Dos pacientes fallecieron sin que se les hubiera practicado una CRM. Fue necesario el esfuerzo adicional de realizar una CRM a todos los portadores de MYBPC3 p.G263* vivos, con independencia de los resultados de la ETT previa. La pasaron todos los individuos excepto los que tenían claustrofobia o un desfibrilador automático implantable, las embarazadas y los individuos de edad avanzada. El diagnóstico clínico de MCH se estableció por el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (≥ 15 mm o ≥ 13 mm en los familiares de primer grado con MCH), medido con alguna de las técnicas de imagen, que no se explicara solo por las condiciones de carga anormales¹. Se utilizó la calculadora del riesgo de muerte súbita por MCH¹⁴.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* estadístico SPSS v.19. Los valores se expresan en forma de media \pm desviación estándar para las variables continuas

y en forma de frecuencia y porcentaje para las variables discretas. Se utilizó la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher para comparar las frecuencias, mientras que las diferencias en las variables continuas se evaluaron con la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Next-generation sequencing

Se identificó la presencia de una variante patogénica/probablemente patogénica en un 34% de los casos índice de MCH (132/384), y el gen afectado con más frecuencia fue *MYBPC3* (79/384 [21%]).

Se identificó la variante *MYBPC3* p.G263* en 13 casos índice de la cohorte de MCH (13/384) aparentemente no relacionados entre sí (figura 1). La variante *MYBPC3* p.G263* supone un 10% del total de variantes patogénicas/probablemente patogénicas (13/132) halladas en esta cohorte y un 16,5% de las del gen *MYBPC3* (13/79). No se identificaron otras variantes patogénicas/probablemente patogénicas en estos 13 pacientes (en un artículo previo se presentó la variante probablemente benigna *MYBPC3* R326Q, y la VSD *MYH7* A100T)⁹.

Ninguno de los 450 controles era portador de la *MYBPC3* p.G263*.

Clasificación de las variantes

Según la clasificación de ACMG/AMP⁶, la *MYBPC3* p.G263* es una variante patogénica. Se trata de una variante de truncación en un gen en el que la pérdida de función constituye un mecanismo de enfermedad conocido, y la evidencia computacional confirma un efecto deletéreo en el gen. Además, no está presente en los controles de las bases de *Exome Sequencing Project*, *1000 Genomes Project* y *ExAC*

ni en nuestra cohorte de control del RENASTUR. Además, la sólida información de segregación obtenida en múltiples familiares afectados (figura 1) respalda claramente su patogenicidad.

Población del estudio

La *MYBPC3* p.G263* se identificó en 13 casos índice (media de edad, $56 \pm 14,7$ años; 6 varones). Se evaluó a un total de 66 individuos de estas 13 familias (figura 1). Las pruebas genéticas de los familiares identificaron a 39 portadores (17 varones) y 27 no portadores.

Un total de 34 portadores (el 87,2%; el 50% varones) cumplían los criterios de la MCH (tabla 1). La penetrancia de la enfermedad, evaluada por ETT y CRM, mostró una dependencia de la edad, de manera que se alcanzaba una penetrancia del 96,7% en los portadores de más de 40 años y del 100% en los de más de 55.

De los 39 portadores de *MYBPC3* p.G263*, 24 fueron examinados mediante CRM, con independencia de las exploraciones previas de ETT. Se observó fibrosis en un 37,5% de ellos. La CRM de 2 portadores con MCH mostró unas características compatibles con ausencia de compactación del ventrículo izquierdo (ACVI). La CRM identificó criptas no apreciadas en la ETT en 2 portadores sin MCH.

La RM fue la clave para diagnosticar adecuadamente a 8 pacientes (figura 2). Sin la CRM, la hipertrofia ventricular izquierda de 6 portadores habría pasado inadvertida con la ETT. Además, la CRM facilitó la evaluación de una hipertrofia límite identificada en la ETT y un diagnóstico diferencial entre la MCH y la miocardiopatía hipertensiva. La media de tiempo entre la ETT y la CRM fue $1,2 \pm 1,25$ años. Si no se hubiera realizado la CRM, las tasas de penetrancia evaluadas solo con la ETT se habrían reducido a un 66,7-71,8%. La CRM no identificó ningún resultado falso positivo de la ETT.

Los varones con el fenotipo de MCH tenían una edad significativamente inferior que las mujeres. Tiene interés señalar que todos

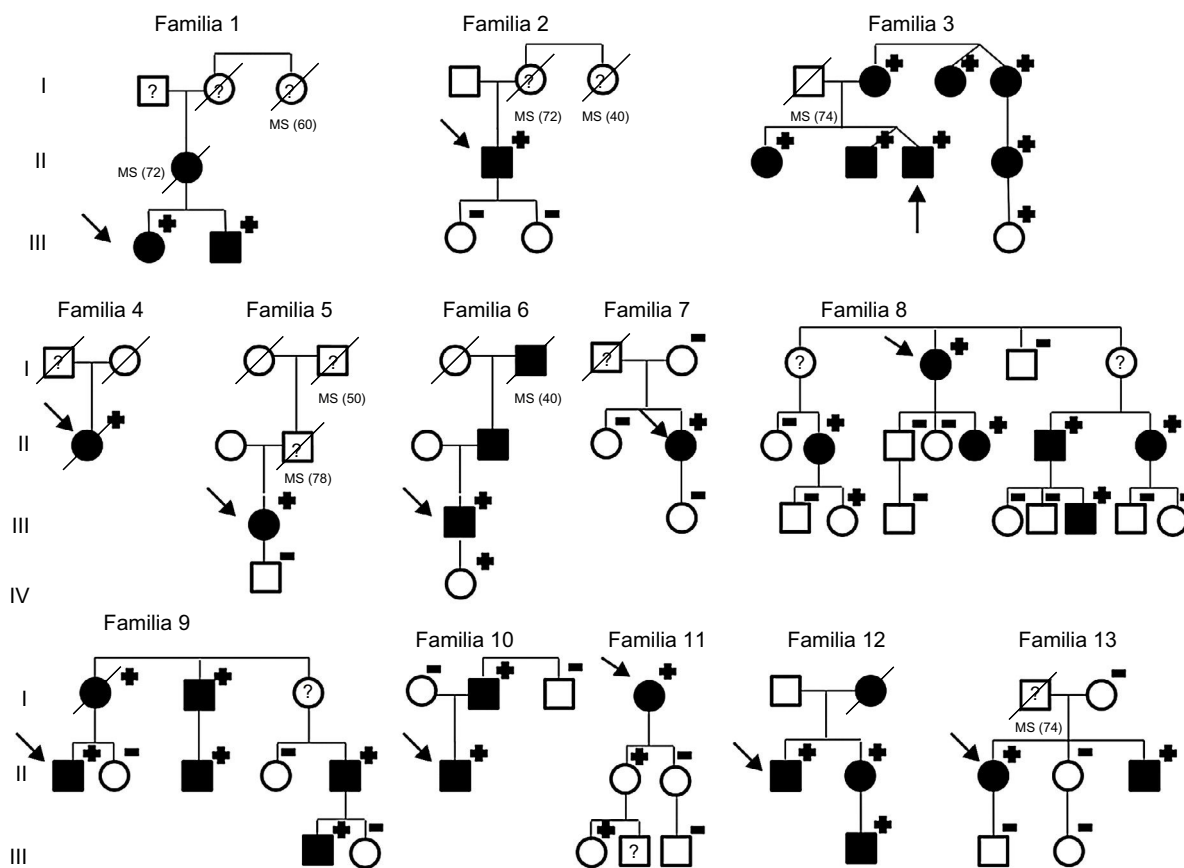


Figura 1. Árbol genealógico de familias con miocardiopatía hipertrófica portadoras de la variante *MYBPC3* p.G263*. MS: muerte súbita. Los símbolos indican el sexo y el estado respecto a la enfermedad: +, portadores; -, no portadores; ?, fenotipo desconocido; recuadro, sexo masculino; círculo, sexo femenino; negro, fenotipo de miocardiopatía hipertrófica; rayado, fallecido; blanco, no afectado; sin signo, no estudiado.

Tabla 1

Características de los 34 portadores de la variante MYBPC3 p.G263X afectados por una miocardiopatía hipertrófica

	Varones	%	Mujeres	%	p	Total	%
Pacientes	17	50,00	17	50,00	1	34	100,00
Edad (años)	50,7 ± 14,3		64 ± 15,5		< 0,05	56,75	
Motivo del diagnóstico							
Asintomático	12	70,59	7	41,18	0,09	19	55,88
Incidental	3	17,65	1	5,88	0,29	4	11,76
Cribado familiar	7	41,18	6	35,29	0,73	13	38,24
Electrocardiograma anormal	2	11,76	0	0	0,15	2	5,88
Síntomas	5	29,41	10	58,82	0,09	15	44,12
Fibrilación auricular	5	29,41	3	17,65	0,43	8	23,53
Ictus	1	5,88	2	11,76	0,55	3	8,82
GPVI máximo (mm)	19,8 ± 4,9		20,2 ± 5,1		0,7	20,1	55,88
HVI grave ^a	2	11,76	1	5,88	0,55	3	8,82
ACVI	1	5,88	1	5,88	1	2	5,88
Obstrucción ^b	1	5,88	5	29,41	0,08	6	17,65
Obstrucción grave ^c	1	5,88	3	17,65	0,29	4	11,76
Aurícula izquierda (mm)	39,3 ± 7,8		39 ± 6,5		0,9	39,15	114,71
Disfunción sistólica	1	5,88	2	11,76	0,55	3	8,82
Insuficiencia mitral III-IV	1	5,88	0	0,00	0,32	1	2,94
NYHA II	3	17,65	5	29,41		8	23,53
NYHA III-IV	0	0,00	3	17,65		3	8,82
Síncope	3	17,65	3	17,65	1	6	17,65
Palpitaciones	1	5,88	2	11,76	0,55	3	8,82
Dolor torácico	1	5,88	4	23,53	0,13	5	14,71
VTNS	6	35,29	4	23,53	0,42	10	29,41
RAPA	2	11,76	0	0,00	0,15	2	5,88
AFMSC	0	0,00	1	5,88	0,32	1	2,94
Fibrosis en CRM	6	35,29	3	17,65	0,24	9	26,47
Riesgo de MSC							
> 4%	4	23,53	4	23,53	1	8	23,53
> 6%	2	11,76	3	17,65	0,63	5	14,71
Eventos (seguimiento)							
MSC	0	0,00	0	0,00	1	0	0,00
Descarga de DAI	0	0,00	0	0,00	1	0	0,00
Trasplante	0	0,00	0	0	1	0	0,00
Miomectomía/ablación septal	0	0,00	1	5,88	0,32	1	2,94

ACVI: ausencia de compactación del ventrículo izquierdo; AFMSC: antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca; CRM: cardi resonancia magnética; DAI: desfibrilador automático implantable; GPVI: grosor de la pared ventricular izquierda; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; MSC: muerte súbita cardiaca; NYHA: *New York Heart Association*; RAPA: respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio en posición erguida; VTNS: taquicardia ventricular no sostenida en monitorización Holter.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a GPVI máximo > 30 mm.

^b Gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo > 30 mmHg.

^c Gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo > 90 mmHg.

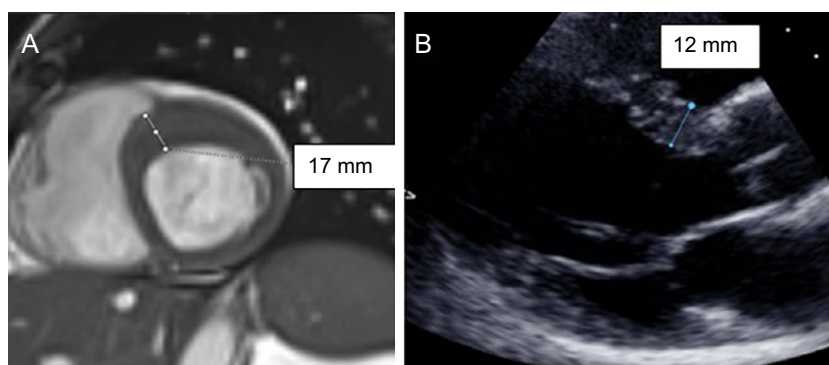


Figura 2. Ejemplo de miocardiopatía hipertrófica no detectada en la ecocardiografía (A) y que se visualiza en la cardi resonancia magnética (B).

los portadores sin afección clínica fueron mujeres de menos de 55 años. Estos resultados corresponden a una penetrancia del 100% de los varones y el 77,3% de las mujeres. Aunque hubo ligeras diferencias entre sexos por lo que respecta a las características clínicas (tabla 1), no alcanzaron la significación estadística. La media de edad de los varones en el momento del diagnóstico fue 50 ± 14 años y la de las mujeres, $59 \pm 15,5$. La media de edad de los portadores varones en el momento de realizar las pruebas genéticas fue 45 ± 15 años; la de las mujeres portadoras, 54 ± 19 y la de las portadoras con MCH, 61 ± 15 .

La mayoría de los pacientes (55,9%) estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, sobre todo en el contexto del cribado familiar (tabla 1). Aunque los resultados electrocardiográficos no fueron el principal motivo para la consulta cardiológica, en un 85% de los portadores estos resultados fueron anormales.

Solo 1 paciente tenía antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca (MSC) considerando a los familiares de primer grado de menos de 40 años (o de cualquier edad si se había diagnosticado una MCH). No obstante, la MSC podría darse a edades avanzadas y también en familiares de segundo grado (figura 1).

El riesgo medio de MSC fue bajo. Sin embargo, en 9 pacientes el riesgo fue superior (4 con riesgo intermedio y 5 con riesgo alto). Un paciente con un riesgo elevado falleció a causa de una insuficiencia cardíaca antes de implantarse un desfibrilador automático implantable. Se implantó un desfibrilador automático implantable a los otros 3 pacientes con alto riesgo y el quinto lo tiene pendiente. En 3 de los 4 pacientes con riesgo intermedio se optó también por el uso de un desfibrilador automático implantable y se está considerando la posible conveniencia del implante para el cuarto. No hubo ningún caso de MSC ni de descargas de un desfibrilador automático implantable. El riesgo de uno de los pacientes ha disminuido a menos de un 4% a causa de la edad.

Solo 3 pacientes presentaron deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (de carácter moderado/grave en los 2 con ACVI) y 3 tuvieron ictus (1 de ellos con una fibrilación auricular como factor de riesgo, otro con una ACVI y el tercero con fibrilación auricular y ACVI).

DISCUSIÓN

Clasificación exacta de las variantes

La creciente concienciación pública respecto a las enfermedades hereditarias y las nuevas técnicas de secuenciación disponibles han aumentado drásticamente la demanda clínica de pruebas genéticas, así como el número de variantes que requieren una interpretación bioinformática y clínica². Actualmente, el número de variantes patogénicas de la MCH descritas es superior al esperado. Walsh et al.¹⁵ analizaron los datos de 7.855 individuos a los que realizaron pruebas para la identificación de miocardiopatías hereditarias en un total de 60.706 muestras de referencia de ExAC. Se observó que un 11,7% de los individuos del ExAC presentan variantes de MCH descritas, lo cual supone un enorme exceso de prevalencia de la enfermedad, que es incompatible con la prevalencia real de la MCH (0,5%). Esto demostró que muchas de las variantes descritas se han clasificado de manera errónea. Por este motivo, debe ponerse mayor empeño en clasificar adecuadamente la patogenidad de las variantes. Es esencial disponer de un conocimiento profundo de los mecanismos de patogenidad de cada gen y los criterios de ACMG/AMP⁶ deben analizarse con precaución.

Las variantes causantes de miocardiopatía en la mayoría de las proteínas de los miofilamentos se incorporan en la sarcómera y actúan como negativos dominantes, como las variantes de sentido erróneo en el gen *MYH7*^{5,7}. En cambio, la mayoría de las variantes patogénicas del gen *MYBPC3* causan truncación y la MCH a través de la haploinsuficiencia^{8,16,17}. Walsh et al.¹⁵ confirmaron la asociación entre la MCH y la variante con cambio de sentido en el gen *MYH7* y la variante truncada en el gen *MYBPC3*¹⁶. Estos autores analizaron la predicción de variantes truncadas y no truncadas en las miocardiopatías y calcularon su fracción etiológica, que es una estimación de la proporción de casos en que la presencia de una variante rara en un gen causa enfermedad. En los genes en que los alelos causantes de truncación causan la

enfermedad, la *odds ratio* para la comparación de los portadores de variantes raras con los no portadores es habitualmente superior. Las variantes no truncadas del gen *MYBPC3* mostraron una *odds ratio* de 5,7 (fracción etiológica de 0,8), mientras que las variantes truncadas tuvieron una *odds ratio* casi 21 veces superior (fracción etiológica, 0,99). En cambio, las variantes truncadas en *MYH7* tuvieron una *odds ratio* de solo 1,7 (fracción etiológica, 0,4) y las variantes no truncadas, 12 (fracción etiológica, 0,92)¹⁵.

Debe aportarse información sobre las variantes patogénicas lo bastante caracterizadas para mejorar las bases de datos mundiales y facilitar su interpretación en otras zonas del mundo pudieran no estar presentes.

Fenotipo clínico y comparación con otras variantes patogénicas de MYBPC3

Aunque las variantes patogénicas de *MYBPC3* se han asociado con un inicio tardío de la MCH (edad > 40 años)¹⁸, también se ha descrito hipertrofia leve, una incidencia baja de MSC, un curso clínico relativamente benigno y una variabilidad del inicio y el pronóstico de la enfermedad^{19,20}. No obstante, no se han hallado diferencias de fenotipo clínico atribuibles a un tipo específico de una variante de *MYBPC3*²¹. La alta prevalencia de variantes patogénicas de tipo fundador brinda la oportunidad de definir sus perfiles clínicos. Se han identificado muchas variantes patogénicas fundadoras en *MYBPC3* en algunas poblaciones; tiene interés señalar que todas ellas son variantes truncadas¹⁷ y constituyen una gran parte (de un 10-25% a un 58%) de las variantes patogénicas detectadas en sus países de origen²²⁻²⁹. El inicio tardío de las complicaciones de la MCH con peligro para la vida, con una aparición más allá de la edad reproductiva, ha permitido su transmisión a las generaciones siguientes^{24,25}.

La CRM permite realizar una evaluación tomográfica tridimensional de la anatomía cardíaca y se ha convertido en un excelente instrumento para evaluar las miocardiopatías. De hecho, se considera que es el patrón de referencia para la evaluación no invasiva de la masa, los volúmenes y la fracción de eyección ventriculares. La CRM es superior a la ETT en la detección de la hipertrofia ventricular izquierda apical y anterolateral³⁰ y de los trombos³¹. En algunas series, la CRM ha identificado criptas miocárdicas en hasta un 70% de los portadores de variantes patogénicas sin MCH³²⁻³⁴. Aunque se recomienda el uso de la CRM para pacientes con ventanas ecocardiográficas inadecuadas (IB), a veces su papel en la fase de cribado para la detección de la MCH es limitado, debido a la escasez de recursos locales¹. Así pues, la penetrancia de las variantes patogénicas en la MCH se evalúa con frecuencia mediante las exploraciones de ETT.

Lamentablemente, en muchos estudios de variantes patogénicas fundadoras, como el de Adalsteinsdottir et al.²², solo se incluyó a probandos o pacientes con un fenotipo de MCH conocido, por lo que no fue posible evaluar la penetrancia de la enfermedad. La variante fundadora descrita en el gen *MYBPC3* (transición c.927-2ANG en el intrón 11) es la principal causa (58%) de MCH en Islandia²². La variante *MYBPC3* Gln1061X supone un 17% del total de casos de Finlandia²⁶ y se asocia con fenotipos benignos o intermedios. Otra variante fundadora patogénica de Italia, la *MYBPC3* p.F305Pfs*27, supone alrededor de un 20% de los casos de MCH de su cohorte²⁴. Los pacientes portadores de esta variante muestran también un inicio tardío de la MCH y MSC después de la cuarta década de la vida.

El estudio más amplio realizado hasta la fecha, en el que se compararon las características fenotípicas observadas en la CRM de 125 pacientes con MCH portadores de variantes patogénicas en *MYH7* (53 pacientes) y *MYBPC3* (75 pacientes), no observó diferencias fenotípicas entre los 2 grupos³⁵. Lamentablemente, una vez más este estudio se realizó en pacientes con un fenotipo de MCH ya conocido y no fue posible evaluar las diferencias de penetrancia entre los pacientes portadores de variantes patogénicas en *MYH7* y *MYBPC3*. Sin embargo, los autores sí observaron diferencias en los pacientes de edad > 40 años: los portadores de variantes en *MYBPC3* presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo significativamente menor.

En Japón, Kubo et al.²⁸ describieron una penetrancia del 76,9% en sus 39 portadores de *MYBPC3* V592fs/8, si bien el estudio se basó en exploraciones de ETT solamente (tabla 2). La penetrancia de la

Tabla 2

Comparación de las variantes patogénicas fundadoras

Referencia	Variante presentada	Portadores de variante fundadora	Penetrancia evaluada mediante ETT (%)	CRM realizada en portadores afectados de MCH según la ETT (%)	CRM realizada en portadores no afectados según la ETT (%)	Penetrancia evaluada mediante CRM (%)
Calore et al. ²⁴	p.F305Pfs*27	64 (19 probandos)	75	25	12,5	Desconocido
Teirlinck et al. ²⁵	IVS20-2A>G	34 (9 probandos)	61,8	No indicado	No indicado	Desconocido
Sabater-Molina et al. ²⁷	p.Pro108Alafs*9	54 (13 probandos)	72	20,5	No indicado	Desconocido
Kubo et al. ²⁸	V592fs/8	39 (15 probandos)	76,9	No indicado	No indicado	Desconocido
Oliva-Sandoval et al. ²⁹	IVS23 + 1G/A	65 (18 probandos)	61,5	No indicado	No indicado	Desconocido
Actualización de este artículo, de Reguero et al. ⁹	G263*	39 (13 probandos)	66,7	48,1	91,6	87,2

CRM: cardioponancia magnética; ETT: ecocardiografía transtorácica; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

enfermedad fue del 100% de los participantes de edad > 50 años y las complicaciones como la MSC y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con insuficiencia cardiaca se dieron también después de los 50 años. La variante *MYBPC3* Val592fs/8 se identificó en un 16% de los probandos con MCH²⁸.

Teirlinck et al.²⁵ describieron una penetrancia de la MCH del 61,8% en 34 portadores de la *MYBPC3* IVS20-2A>G, basándose en las exploraciones de ETT sin CRM (tabla 2). Tiene interés señalar que el diagnóstico se hizo en una fase de la vida posterior a la de los portadores con otras variantes patogénicas en los demás genes, pese a haber presentado los primeros síntomas a la misma edad. Cabe presumir que el retraso diagnóstico se debió a una aparición tardía de la hipertrofia ventricular²⁵.

En un estudio de otra variante en España, basado en exploraciones de ETT realizadas a 65 portadores de *MYBPC3* IVS23 + 1G/A, se observó una penetrancia del 61,5% (tabla 2)²⁹.

En estudios recientes se está empezando a incluir la CRM en los análisis. Se ha descrito una penetrancia del 72% en la nueva variante *MYBPC3* p.Pro108Alafs*9 observada en España (tabla 2)²⁷. Sin embargo, en esta cohorte, solo se realizó la CRM a 8 pacientes (el 14,8% de los portadores)²⁷.

En los 64 portadores de la variante de truncación *MYBPC3* p.F305Pfs*2, la penetrancia de la enfermedad fue del 75% (tabla 2). No obstante, la CRM se realizó solo a 12 portadores afectados (el 25% de los portadores) y 2 portadores no afectados²⁴.

La variante *MYBPC3* p.G263* tiene en común con otras variantes truncadas patogénicas en *MYBPC3* la alta penetrancia, con un perfil de riesgo de MSC bajo y un curso clínico relativamente benigno, según se ha descrito anteriormente⁹. Este estudio aporta una actualización clínica con un seguimiento de 5 años, así como nueva información sobre los familiares y un aumento de los diagnósticos con la CRM. En esta variante patogénica, hubo también complicaciones de MCH de inicio tardío y con peligro para la vida, pero a una edad avanzada, especialmente después de los 40 años, lo cual respalda el perfil *a priori* benigno de esta variante patogénica. De hecho, muchos de los pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico (debido a un cribado familiar o como hallazgo incidental). No se ha demostrado que haya un efecto de fundador, ni fue este el objetivo del estudio. Sin embargo, tanto su frecuencia elevada (el 10% del total de variantes patogénicas/probablemente patogénicas en la MCH) como el aislamiento histórico y geográfico de nuestra región respaldan claramente un efecto de fundador de la variante.

No todos los genes relacionados con la MCH con variantes patogénicas ni todas las variantes patogénicas del mismo gen se comportan de la misma manera en cuanto a forma de presentación clínica y evolución³⁶. Sin embargo, en general, las variantes truncadas patogénicas en *MYBPC3* parecen comportarse de manera similar, sea cual sea la variante específica de que se trate. Dado su inicio tardío, su curso clínico es, en general, benigno. Sin embargo, los clínicos deben ser conscientes de las posibles complicaciones tardías con peligro para la vida (p. ej., MSC, ictus, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca), en especial a partir de los 40-50 años, a diferencia de las variantes patogénicas de otros genes relacionados con la MCH, en las que el «periodo de riesgo» habría pasado ya.

Además, en nuestra cohorte, la CRM facilitó la identificación del fenotipo de MCH. Sin CRM, las tasas de penetrancia serían similares a las descritas en las demás variantes del gen *MYBPC3* (tabla 2). De hecho, la primera vez que se identificó la variante *MYBPC3* p.G263* en nuestra población, se había descrito una penetrancia aparentemente baja⁹. Esta nueva evaluación ha permitido actualizar su penetrancia y su expresión clínica, identificando a pacientes con MCH que de otro modo habrían pasado inadvertidos. Estos datos nos llevan a preguntarnos si, en realidad, la penetrancia de otras series puede haberse subestimado también, sobre todo en los pacientes jóvenes. Tal como ya indicaron Valente et al.³⁷, hay un porcentaje de individuos que pueden estar afectados de MCH y pasar inadvertidos sin el apoyo de la CRM. En su estudio, la CRM identificó una hipertrofia leve en alrededor de un 10% de los portadores de variantes patogénicas con un grosor de la pared normal en la ETT. En consecuencia, en el cribado familiar de portadores de variantes patogénicas, cuando la ETT sea normal o las imágenes no sean óptimas, los resultados del cribado pueden aumentarse con la exploración de CRM.

Además, en nuestra población, la CRM identificó a 2 pacientes cuya MCH coexistía con unas manifestaciones estructurales compatibles con una ACVI. En consecuencia, esta variante patogénica es un ejemplo de la heterogeneidad alélica, con una expresión fenotípica variable en los portadores con distintas miocardiopatías (MCH y ACVI), lo cual plantea de nuevo la cuestión de si se trata en realidad de manifestaciones diferentes del mismo espectro de miocardiopatías³⁸. El hecho de que 2 de los pacientes de nuestra población con ACVI tuvieran un ictus y disfunción sistólica moderada/grave, que son las 2 complicaciones más graves de esta cohorte, hace que esta cuestión resulte intrigante.

Limitaciones

Algunos de los familiares rechazaron que se les practicara un estudio clínico o genético. Además, en el análisis de imagen no se utilizó enmascaramiento, puesto que en las solicitudes de CRM y de ETT se especificaba «examen de detección de la MCH familiar». Dado que el tiempo transcurrido entre la ETT y la CRM no fue homogéneo y fue demasiado largo en algunos casos, hay que tener precaución al interpretar estos datos. Por último, en este estudio se presenta información acerca de la penetrancia en función de la edad. Sin embargo, muchos de los pacientes afectados estaban asintomáticos y fueron diagnosticados por casualidad. En consecuencia, la edad al primer contacto con un cardiólogo no fue homogénea ni se pudo realizar exploraciones de imagen estandarizadas (a la misma edad y con la misma periodicidad). Así pues, no fue posible asumir otras conclusiones respecto a los datos de dependencia de la edad en esta población.

CONCLUSIONES

La variante patogénica de *MYBPC3* p.G263* tiene en común con la mayoría de las variantes truncadas patogénicas de este gen las 3 características siguientes: un inicio tardío, un curso clínico

relativamente benigno en los jóvenes y una penetrancia elevada dependiente de la edad. Para identificar a todos los pacientes afectados, la CRM podría ser un instrumento útil de evaluación de los individuos que son portadores pese a una ETT aparentemente normal.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El reto actual en la MCH, que es la cardiopatía hereditaria más frecuente, radica en la clasificación exacta de la patogenicidad de las diversas variantes.
- La falta de datos firmes respecto a asociaciones específicas entre genotipo y fenotipo ha reducido su repercusión en el manejo clínico, que no va más allá del cribado de detección sistemática.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se ha analizado la variante patogénica *MYBPC3* p.G263* y se ha realizado una revisión de la literatura médica sobre las variantes patogénicas fundadoras, para buscar posibles correlaciones entre genotipo y fenotipo. Esta variante tiene en común con la mayoría de las variantes truncadas patogénicas en este gen el inicio tardío y el curso clínico relativamente benigno en los individuos jóvenes, así como una gran penetrancia dependiente de la edad. Además, la penetrancia podría ser mayor aún si se evaluara mediante CRM.

BIBLIOGRAFÍA

- Elliott PM, Anastakis A, 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.
- Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:651–675.
- Richard P, Charon P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107:2227–2232.
- Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet*. 2013;50:228–239.
- Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:655–670.
- 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.
- Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62:999–1006.
- Carrier L, Bonne G, Bahrend E, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (*MYBPC3*) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 1997;80:427–434.
- Reguero JR, Gómez J, Martín M, et al. The G263X *MYBPC3* mutation is a common and low-penetrant mutation for hypertrophic cardiomyopathy in the region of Asturias (Northern Spain). *Int J Cardiol*. 2013;168:4555–4556.
- Gómez J, Reguero JR, Morís C, et al. Mutation analysis of the main hypertrophic cardiomyopathy genes using multiplex amplification and semiconductor next-generation sequencing. *Circ J*. 2014;78:2963–2971.
- Gómez J, Lorca R, Reguero JR, et al. Screening of the *Filamin C* Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001584.
- Riobello C, Gómez J, Gil-Peña H, et al. *KCNQ1* gene variants in the risk for type 2 diabetes and impaired renal function in the Spanish Renastur cohort. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;427:86–91.
- Coto E, Tavira B, Gómez J, Tranche S, Díaz Corte C. Effect of the *FTO* rs9930506 Polymorphism on the Main Comorbidities of the Cardiorenal Metabolic Syndrome in an Elderly Spanish Cohort. *Cardiorenal Med*. 2014;4:82–87.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010–2020.
- Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017;19:192–203.
- Marston S, Copeland O, Gehmlich K, Schlossarek S, Carrier L. How do *MYBPC3* mutations cause hypertrophic cardiomyopathy? *J Muscle Res Cell Motil*. 2012;33:75–80.
- Carrier L, Mearini G, Stathopoulou K, Cuello F. Cardiac myosin-binding protein C (*MYBPC3*) in cardiac pathophysiology. *Gene*. 2015;573:188–197.
- Nimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:1248–1257.
- Sadayappan S, De Tombe PP. Cardiac myosin binding protein-C: redefining its structure and function. *Biophys Rev*. 2012;4:93–106.
- Schlossarek S, Mearini G, Carrier L. Cardiac myosin-binding protein C in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50:613–620.
- Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1903–1910.
- Adalsteinsdottir B, Teekakirikul P, Maron BJ, et al. Nationwide study on hypertrophic cardiomyopathy in Iceland: evidence of a *MYBPC3* founder mutation. *Circulation*. 2014;130:1158–1167.
- Christiaans I, Nannenber EA, Dooijes D, et al. Founder mutations in hypertrophic cardiomyopathy patients in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2010;18:248–254.
- 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.
- 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.
- Jaaskelainen P, Miettinen R, Karkkainen P, Toivonen L, Laako M, Kuusisto J. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland: few founder mutations with benign or intermediary phenotypes. *Ann Med*. 2004;36:23–32.
- Sabater-Molina M, Saura D, García-Molina Sáez 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.
- 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.
- Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1541–1549.
- Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, et al. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:702–712.
- Brouwer WP, Germans T, Head MC, et al. Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:292–297.
- Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA, et al. Structural abnormalities of the inferoapical left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2518–2523.
- Maron MS, Rowin EJ, Lin D, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:441–447.
- Weissler-Snir A, Hindieh W, Gruner C, et al. Lack of Phenotypic Differences by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in MYH7 (beta-Myosin Heavy Chain)- Versus *MYBPC3* (Myosin-Binding Protein C)-Related Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMA-GING.116.005311>.
- Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart*. 2013;99:1800–1811.
- Valente AM, Lakdawala NK, Powell AJ, et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6:230–237.
- Lorca R, Martín M, Gómez J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction: Different manifestations of the same cardiomyopathy spectrum? *Int J Cardiol*. 2015;190:26–28.