

Mutación en homocigosis en el gen *MYBPC3* asociada a fenotipos severos y alto riesgo de muerte súbita en una familia con miocardiopatía hipertrófica

Martín F. Ortiz^a, María Isabel Rodríguez-García^a, Manuel Hermida-Prieto^b, Xusto Fernández^c, Elena Veira^a, Roberto Barriales-Villa^c, Alfonso Castro-Beiras^a y Lorenzo Monserrat^a

^aServicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. España.

^bInstituto de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña. A Coruña. España.

^cInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Fundación Juan Canalejo. A Coruña. España.

El estudio genético puede resultar una pieza clave en la evaluación integral de la miocardiopatía hipertrófica familiar y en el desarrollo de una medicina individualizada. Hay pocos casos descritos, pero existe un grupo de pacientes con genotipos complejos asociados a manifestación severa de la enfermedad y alto riesgo de muerte súbita. Presentamos una familia caracterizada por evolución precoz a disfunción sistólica y diastólica en algunos de sus integrantes y muerte súbita a edades tempranas en otros. Se detectó una mutación en homocigosis (IVS6+5G>A) en el gen de la proteína C de unión a la miosina, no descrita previamente, que nos permitió explicar el fenotipo de los afectados, estimar el riesgo en otros familiares y ofrecer consejo genético.

Palabras clave: Miocardiopatía. Hipertrofia. Genética. Muerte súbita.

A Homozygous *MYBPC3* Gene Mutation Associated With a Severe Phenotype and a High Risk of Sudden Death in a Family With Hypertrophic Cardiomyopathy

Genetic studies can play a key role in the comprehensive evaluation of familial hypertrophic cardiomyopathy and in the development of individualized medicine. Although only a few cases have been described, there exists a group of patients with complex genotypes that are associated with severe disease manifestations and a high risk of sudden death. We describe a family in which some members experienced the early development of systolic and diastolic dysfunction while others experienced sudden death at a young age. We identified a novel homozygous mutation (IVS6+5G>A) in the myosin-binding protein-C gene that explained the phenotype of affected individuals and that enabled us to estimate the risk in other family members and to offer genetic counseling.

Key words: Cardiomyopathy. Hypertrophy. Genetics. Sudden death.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es causada fundamentalmente por mutaciones en genes sarcoméricos^{1,2}. El interés de los estudios genéticos es máximo en pacientes con formas severas de la enfermedad. Estos casos pueden deberse a muta-

ciones de alto riesgo, pero también pueden causarlos genotipos complejos con más de una mutación o mutaciones en homocigosis. La información existente sobre pacientes con dobles mutaciones es escasa³⁻⁸. Describimos a una familia en la que el diagnóstico de una mutación en homocigosis nos permitió mejorar la interpretación fenotípica de los afectados y adecuar el consejo genético.

MÉTODOS

El caso índice de esta familia pertenece a una serie de 130 pacientes con MCH controlados en una consulta monográfica de miocardiopatías, a quienes se realizó cribado de mutaciones en los genes *MYH7* y *MYBPC3*. Se extrajo ADN a partir de sangre anticoagulada con EDTA (kit NUCLEÓN, Amersham Biosciences). Se hizo el cribado mediante análisis de polimorfismos por conformación

Este estudio ha sido financiado con una beca de investigación del FIS del Instituto de Salud Carlos III de Madrid (PI 050377). Xusto Fernández recibe financiación de la Red de Investigación Cardiovascular RECAVA del Instituto de Salud Carlos III de Madrid. Martín F. Ortiz recibe financiación de BBVA-Fundación Carolina.

Correspondencia: Dr. L. Monserrat Iglesias.
Servicio de Cardiología. CHU Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: lorenzo_monserrat@canalejo.org

Recibido el 13 de mayo de 2008.

Aceptado para su publicación el 2 de julio de 2008.

de la cadena sencilla de cada fragmento, y se secuenciaron aquellos con movilidad anormal. Se descartaron mutaciones adicionales utilizando una plataforma de genotipificación que incluye 690 mutaciones descritas en 15 genes (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TNNC1*, *TPM1*, *ACTC*, *MYL2*, *MYL3*, *TTN*, *MYH6*, *TCAP*, *MYO6*, *PRKAG2* y *MYLK2*). Todos los participantes dieron su consentimiento informado para realizar análisis genéticos.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el árbol genealógico. Dos hermanas gemelas univitelinas habían fallecido súbitamente con 15 y 26 años sin haber sido revisadas. Un hermano falleció por accidente a los 36 años. Se pudo estudiar clínica y genéticamente a 2 hermanos afectados.

El caso índice es una mujer que consultó por dolor precordial atípico a los 34 años. El examen físico era normal y tenía alteraciones difusas de la repolarización con ondas T negativas laterales poco profundas en el ECG. El ecocardiograma constató hipertrofia en septo, pared anterior y lateral a nivel basal, medio y apical, con grosor máximo de 24 mm en septo anterior basal, sin obstrucción subaórtica. Presentaba disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI, 50%) sin dilatación (48 mm), disfunción diastólica severa y agrandamiento auricular izquierdo (58 mm) (fig. 2). Alcanzó 9 MET en la ergometría, con caída de la presión arterial sistólica de 30 mmHg (de 120/70 a 90/60 mmHg) durante el ejercicio. Presentó rachas de ta-

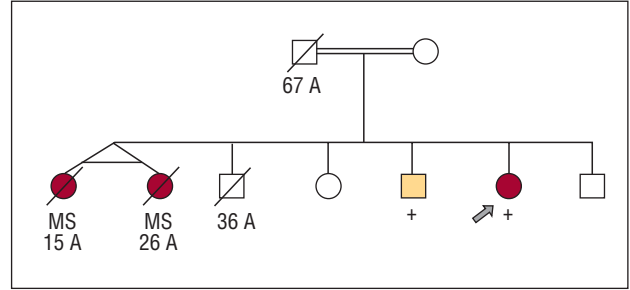


Fig. 1. Árbol familiar. Cuadrados: varones; círculos: mujeres; símbolos sin relleno: individuos sin cardiopatía conocida; símbolos con relleno: afectados con MCH o muerte súbita. El símbolo + indica portadores homocigotos de la mutación; símbolos tachados indican individuos fallecidos, con la edad al deceso. El trazo doble indica consanguinidad. La flecha señala el caso índice.

taquicardia ventricular no sostenidas de hasta 27 latidos en el Holter. Se le implantó un desfibrilador por la presencia de tres factores de riesgo: antecedentes familiares de muerte súbita, taquicardia ventricular no sostenida y caída de la presión arterial en esfuerzo. En un período de 6 meses tras el implante tuvo cuatro episodios de taquicardia ventricular no sostenida prolongados, que fueron tratados por el dispositivo. Tras el aumento de los bloqueadores beta y la reprogramación del desfibrilador, en 4 años de seguimiento no hubo otras terapias. El ecocardiograma con 39 años muestra disminución ligera del grosor (máximo 22 mm) y dilatación ventricular izquierda (55 mm) con similar fracción de eyección.

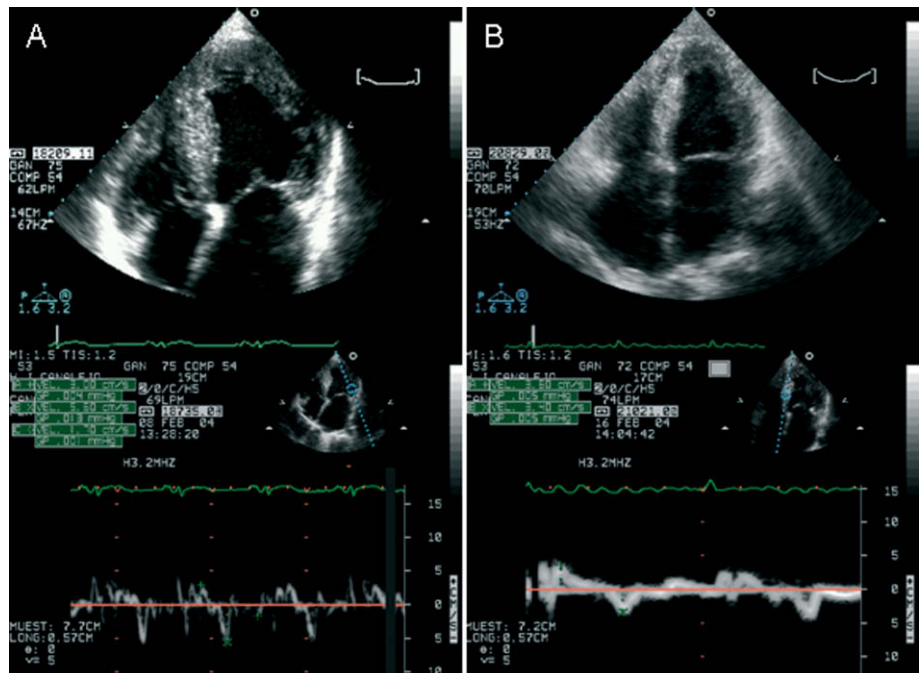


Fig. 2. Ecocardiograma Doppler del caso índice (A) y su hermano afectado (B). Arriba: imágenes apicales de cuatro cámaras con hipertrofia ventricular izquierda y dilatación de ambas aurículas. Abajo: imágenes del Doppler tisular con velocidades bajas.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3014490>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3014490>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)