

Artículo original

Nueva mutación fundadora en MYBPC3: comparación fenotípica con la mutación de MYBPC3 más frecuente en España

María Sabater-Molina^{a,*}, Daniel Saura^b, Esperanza García-Molina Sáez^a, Josefa González-Carrillo^b, Luis Polo^c, Inmaculada Pérez-Sánchez^a, María del Carmen Olmo^b, María José Oliva-Sandoval^b, Roberto Barriales-Villa^d, Pablo Carbonell^e, Domingo Pascual-Figal^b y Juan R. Gimeno^b

^aUnidad de Cardiopatías Hereditarias, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^bDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^cDepartamento de Patología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^dUnidad de Cardiopatías Hereditarias, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^eCentro de Bioquímica y Genética Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2016

Aceptado el 23 de junio de 2016

Palabras clave:

Miocardiopatía
Hipertrofia
Mutación en MYBPC3
Muerte súbita
Proteína truncada

Keywords:

Cardiomyopathy
Hypertrophy
MYBPC3 mutation
Sudden death
Truncated protein

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las mutaciones en MYBPC3 son causa de miocardiopatía hipertrófica (MCH). A pesar de que la mayoría de ellas producen una proteína truncada, la gravedad del fenotipo es diversa. Se describe el fenotipo clínico de una nueva mutación en MYBPC3, p.Pro108Alafs*9, presente en 13 familias del sur de España, y se compara con la mutación de MYBPC3 con mayor prevalencia en dicha región (c.2308 + 1 G > A).

Métodos: Se estudió a 107 familiares de 13 casos índice que tenían diagnóstico de MCH y portaban la mutación p.Pro108Alafs*9. Se realizó un análisis del árbol genealógico, junto con una evaluación clínica y determinación del genotipo.

Resultados: Se identificó en total a 54 portadores de la mutación p.Pro108Alafs*9, de los que 39 tenían MCH. Hubo 5 casos de muerte súbita en las 13 familias. La penetrancia de la enfermedad aumentaba a medida que se incrementaba la edad, y los pacientes con MCH fueron con más frecuencia varones, y estos contrajeron la enfermedad más precozmente que las mujeres. El fenotipo fue similar en la p.Pro108Alafs*9 y la c.2308 + 1 G > A, pero se observaron diferencias en varios factores de riesgo y en la supervivencia. Hubo tendencia a mayor masa ventricular izquierda en la p.Pro108Alafs*9 que en la c.2308 + 1 G > A. La resonancia magnética cardíaca reveló una extensión y un patrón de fibrosis similares en ambas.

Conclusiones: La mutación p.Pro108Alafs*9 se asoció a MCH, alta penetrancia y aparición de la enfermedad a mediana edad.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

A Novel Founder Mutation in MYBPC3: Phenotypic Comparison With the Most Prevalent MYBPC3 Mutation in Spain

ABSTRACT

Introduction and objectives: Mutations in MYBPC3 are the cause of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Although most lead to a truncating protein, the severity of the phenotype differs. We describe the clinical phenotype of a novel MYBPC3 mutation, p.Pro108Alafs*9, present in 13 families from southern Spain and compare it with the most prevalent MYBPC3 mutation in this region (c.2308 + 1 G > A).

Methods: We studied 107 relatives of 13 index cases diagnosed as HCM carriers of the p.Pro108Alafs*9 mutation. Pedigree analysis, clinical evaluation, and genotyping were performed.

Results: A total of 54 carriers of p.Pro108Alafs*9 were identified, of whom 39 had HCM. There were 5 cases of sudden death in the 13 families. Disease penetrance was greater as age increased and HCM patients were more frequently male and developed disease earlier than female patients. The phenotype was similar in p.Pro108Alafs*9 and in c.2308 + 1 G > A, but differences were found in several risk factors and in survival. There was a trend toward a higher left ventricular mass in p.Pro108Alafs*9 vs c.2308 + 1 G > A. Cardiac magnetic resonance revealed a similar extent and pattern of fibrosis.

Conclusions: The p.Pro108Alafs*9 mutation is associated with HCM, high penetrance, and disease onset in middle age.

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

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia: Unidad de Cardiopatías Hereditarias, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, Ctra. Murcia-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.

Correo electrónico: mariasm79es@hotmail.com (M. Sabater-Molina).

Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable
MCH: miocardiopatía hipertrófica
MS: muerte súbita
RTG: realce tardío de gadolinio
VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la cardiopatía hereditaria más frecuente, y afecta a 1 de cada 500 personas de la población general^{1,2}. Clásicamente, se define como un ventrículo izquierdo (VI) hipertrofiado y no dilatado en ausencia de causa alguna capaz de producir la magnitud de la hipertrofia existente, como una sobrecarga de presión o enfermedades de almacenamiento o infiltrantes^{3,4}. Pueden identificarse mutaciones genéticas en aproximadamente un 60% de los pacientes, y las más frecuentes son las que se dan en los genes que codifican proteínas del sarcómero cardiaco. Estas mutaciones se caracterizan por una penetrancia incompleta y una expresión clínica variable⁵. El gen afectado con más frecuencia es *MYBPC3*, que codifica la proteína de unión a la miosina C^{6,7}. Hasta la fecha se han descrito más de 150 mutaciones causantes de MCH en el *MYBPC3*. A diferencia de otros genes que causan enfermedades, en los que la mayoría de las mutaciones son con cambio de sentido, aproximadamente un 70% de las mutaciones de *MYBPC3* dan lugar a un desplazamiento de marco de lectura y crean un codón de terminación prematuro que da lugar a una proteína truncada en el extremo carboxiterminal^{6,8}. La información existente sobre la correlación entre genotipo y fenotipo continúa siendo poco sólida, y parece que distintas mutaciones en el mismo gen (incluidas las mutaciones con el mismo efecto en la proteína) se comportan de manera diferente por lo que respecta a su forma de presentación y sus consecuencias clínicas⁹⁻¹¹. No obstante, la evidencia existente se basa en un pequeño número de estudios y descripciones procedentes de pequeños grupos de pacientes. El objetivo principal del presente estudio es establecer la patogenicidad de estas mutaciones y describir el fenotipo clínico de una nueva mutación en *MYBPC3* (p.Pro108Alafs*9) presente en 13 familias diferentes del sur de España. El objetivo secundario es comparar el fenotipo de las 2 mutaciones de *MYBPC3* con mayor prevalencia descritas en España: p.Pro108Alafs*9 y c.2308 + 1 G > A (IVS23 + 1 G > A).

MÉTODOS

Puede consultarse el apartado de «Métodos» ampliado en el [material suplementario](#).

Población del estudio

Se incluyó en el estudio a los 13 casos índice con MCH, aparentemente no emparentados (edad, $40,7 \pm 14,6$ años; 9 varones [75%]), que eran portadores de la misma nueva mutación p.Pro108Alafs*9 en el gen *MYBPC3* (número de acceso de GenBank 4607). A todos los pacientes se les realizó una estratificación del riesgo y se aplicó un tratamiento basado en las guías recomendadas¹². Se elaboró un árbol genealógico de cada paciente, y se examinó a los familiares de primer grado empleando el mismo protocolo. Se compararon los fenotipos correspondientes a las mutaciones p.Pro108Alafs*9 y c.2308 + 1 G > A.

En el apartado «Métodos» ampliado del [material suplementario](#) se puede consultar una descripción detallada del estudio genético, el aislamiento del ARN, la síntesis del ADN complementario, las

amplificaciones del ADN complementario de *MYBPC3*, el análisis con puromicina y el análisis estadístico.

RESULTADOS

Tras identificar una nueva mutación en el gen *MYBPC3* (p.Pro108Alafs*9), se confirmó el efecto fundador. Se evaluó en total a 107 individuos (media de edad, $42,0 \pm 20,1$ años; 52 varones [48,6%]) de las 13 familias con la mutación p.Pro108Alafs*9. En el estudio clínico, 39 individuos (36,4%) cumplían los criterios diagnósticos de MCH ([tabla 1](#)), se clasificó a 7 (6,5%) como posibles casos de MCH y en 45 (42,1%) se consideró que no había afección clínica¹³. Se excluyó a 16 familiares con anomalías cardíacas no relacionadas.

La mayoría de los pacientes tenían una hipertrofia moderada o grave ($20,1 \pm 6,7$ mm) y 4 tenían una hipertrofia > 30 mm, todos ellos varones. Uno de los portadores presentaba unas características compatibles con falta de compactación ventricular izquierda. Trece portadores tenían síntomas limitantes (clase de disnea III-IV de la *New York Heart Association* [NYHA]) y 14, disfunción sistólica. El 41,0% tenía historia de fibrilación auricular.

Los pacientes con MCH eran con mayor frecuencia varones ($p = 0,005$). Las mujeres mostraban un inicio de la enfermedad significativamente más tardío, pero tenían más síntomas (NYHA III-IV, el 53,8 frente al 23,1%; $p = 0,055$) y sufrieron dolor torácico con más frecuencia ($p = 0,012$) que los varones. El patrón de la hipertrofia, el electrocardiograma y el perfil de riesgo no mostraron diferencias entre los sexos.

El estudio genético de los familiares permitió identificar a 54 portadores (29 varones) y 42 no portadores, mientras que no se dispuso de muestras de ADN de 11 familiares. En total, 39 portadores (72,2%) presentaban MCH, se consideró a 2 (3,7%) como posiblemente afectados y en 13 (24,1%) se consideró que no había afección clínica.

La penetrancia de la enfermedad era mayor a medida que aumentaba la edad, de tal manera que la probabilidad de que se diagnosticara la enfermedad era del 50% a la edad de 44 años ([figura 1A](#)). Los varones tendían a contraer la enfermedad antes que las mujeres (la probabilidad de sufrir MCH a los 38 años los varones y 52 las mujeres era del 50%; $p = 0,002$) ([figura 1B](#)).

Hubo un total de 5 casos de muerte súbita (MS)/descarga de un desfibrilador automático implantable (DAI) (2 históricos, 1 MS, 2 descargas del DAI apropiadas) (50 ± 13 años; 3 varones) en las 13 familias con la mutación (3 con diagnóstico definitivo de MCH). Se realizó un seguimiento de la cohorte durante una media de 72 ± 53 meses. El único paciente que falleció de MS durante el seguimiento fue un varón de 57 años con antecedentes familiares de MS cardíaca y 2 episodios de síncope. El paciente presentaba una hipertrofia del VI de 20 mm con obstrucción y síntomas limitantes (NYHA IV). Dos mujeres precisaron trasplante cardíaco y 5 pacientes sufrieron un ictus (media de edad, 60 ± 15 años; 3 varones).

Comparación del fenotipo causado por mutaciones de truncamiento en *MYBPC3*

Se comparó el fenotipo de MCH en los 2 grupos de pacientes portadores de las 2 mutaciones diferentes. Ambas mutaciones modifican la longitud total de *MYBPC3* ([figura 2](#)). Las características clínicas de los 39 afectados portadores de la mutación p.Pro108Alafs*9 se compararon con las de los 61 afectados portadores de la mutación c.2308 + 1 G > A ([tabla 2](#)).

El fenotipo fue similar en la c.2308 + 1 G > A y la p.Pro108Alafs*9. Sin embargo, la proporción de pacientes con un electrocardiograma característico de MCH (55 [90,2%] frente a 29 [74,4%]; $p = 0,035$), con 2 o más factores de riesgo (27 [44,3%] frente a 9 [23,1%]; $p = 0,03$) y con un riesgo de MS de O'Mahony en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5620713>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5620713>

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