



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore

Artículo especial

Nuevas formas de manejo de la miocardiopatía dilatada familiar: utilidad del estudio genético en la práctica clínica

Laura Jordán-Martínez*, Miguel A. López-Garrido, Noemí González-Cruces, María P. Cardila-Cruz, Daniel J. Elena-Aldana, José M. García-Pinilla, Amalio Ruiz-Salas, Luis Morcillo-Hidalgo, Juan J. Gómez-Doblas y Eduardo de Teresa-Galván

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Campus Universitario de Teatinos, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de marzo de 2015

Aceptado el 12 de junio de 2015

On-line el xxx

Palabras clave:

Miocardiopatía dilatada familiar

Utilidad del estudio genético

Características clínicas

Mutación clásica

Mutación no clásica

Mutación simple

Mutación combinada

Keywords:

Familial dilated cardiomyopathy

Genetic study

Clinical characteristics

Classic mutation

Non-classic mutation

Simple mutation

Combined mutation

RESUMEN

Las nuevas técnicas desarrolladas para el análisis genético nos aportan información sobre las bases genéticas de las distintas miocardiopatías, entre ellas, de la miocardiopatía dilatada familiar. Realizamos esta revisión con el fin de aportar información sobre la utilidad clínica del estudio genético en el manejo de estos pacientes.

© 2015 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New forms of management of familial dilated cardiomyopathy: Use of genetic studies in clinical practice

ABSTRACT

The new technologies developed for genetic analysis provide information on the genetics basis of the different types of cardiomyopathy, including familial dilated cardiomyopathy. A review is presented with the aim of providing information on the clinical use of the genetic study in the management of these patients.

© 2015 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.jordan.1987@gmail.com (L. Jordán-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2015.06.004>

1889-898X/© 2015 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

Las miocardiopatías son aquellas afecciones cardíacas que cursan con una alteración estructural y funcional del miocardio en ausencia de otras enfermedades que las justifiquen (cardiopatía congénita, cardiopatía isquémica, valvulopatía o hipertensión arterial). La actual clasificación se atiene a sus distintas características morfológicas para subclasificarlas posteriormente en función de que exista o no agregación familiar o causa genética. Dentro de esta clasificación se define la miocardiopatía dilatada (MCD) según WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force como «la dilatación de la cavidad ventricular que supone una afectación sistólica en ausencia de otras condiciones anormales o enfermedad arterial coronaria suficiente para causar disfunción sistólica global»¹.

La MCD es una importante causa de insuficiencia cardíaca, la causa más frecuente de trasplante cardíaco y, según series recientes, la MCD familiar supone entre el 30 y el 50% de todas las MCD². En los últimos tiempos los avances en genética están arrojando luz sobre las bases moleculares de esta y otras enfermedades cardíacas, y paulatina e irreversiblemente estos conocimientos se están trasladando a la clínica diaria, aún con las incertidumbres inherentes al manejo práctico de esta nueva herramienta. La MCD familiar es generalmente una enfermedad monogénica, aunque existe en ella una gran heterogeneidad genética, así como un importante solapamiento con el espectro genético del resto de miocardiopatías, por lo que se están haciendo importantes esfuerzos en la comprensión de sus bases genéticas. Según algunos autores, el número de genes implicados sería mayor de 30³, aunque otros autores elevan esta cifra por encima de los 40⁴. Estos genes codifican proteínas con diversas funciones estructurales dentro del músculo cardíaco, distinguiéndose así entre proteínas sarcoméricas, desmosómicas, nucleares, del citoesqueleto, de la membrana y de los canales iónicos. Las alteraciones en estas proteínas conllevan cambios estructurales y funcionales a nivel del miocito que afectan a la fuerza contráctil en el sarcomero, la transmisión de la fuerza contráctil o la integridad celular⁴.

La llegada de la ultrasecuenciación, interpretación y limitaciones

Gracias a la *next-generation sequencing* (NGS) se han conseguido avances importantes en la comprensión de las bases genéticas de la MCD familiar en la que hay implicada una gran heterogeneidad de genes, así como mutaciones dentro de un mismo gen que son capaces de provocar el mismo fenotipo^{5,6}. Así pues, es posible identificar la mutación casual de MCD en el 30-40% de los casos esporádicos y hasta en el 60-80% de los casos familiares⁷. Sin embargo, a pesar de los beneficios de esta nueva tecnología, se ha de ser muy cuidadoso en la interpretación y la traslación clínica de variantes halladas en el estudio. Se pueden encontrar mutaciones no frecuentes en la población general, pero es necesario distinguir si se trata de una mutación patogénica o una variante rara «benigna». Cuando la mutación en concreto

se segrega con el fenotipo de otras familias con la misma mutación, hay pocas dudas de que se trate de una mutación patogénica. Sin embargo, cuando la mutación es «privada» (aparece por primera vez en una familia) la interpretación de esta se torna compleja y es probablemente uno de los mayores inconvenientes de esta nueva técnica. Para aclarar la patogenicidad de estas variantes es útil tener en cuenta la posible alteración que origina en la proteína. Así pues, las mutaciones que producen proteínas truncadas tienen más probabilidad de ser patogénicas; sin embargo, las mutaciones que generan el cambio de un aminoácido por otro generan mayor incertidumbre. Existen diferentes métodos que ayudan a determinar, pues, la significación de estas mutaciones. Se pueden hacer estudios *in vitro* sobre la repercusión en la proteína o bien utilizar programas bioinformáticos para analizar la conservación del aminoácido mutado a lo largo de las especies, determinando así si se encuentra en un dominio funcional. De manera paralela al desarrollo de las nuevas técnicas de secuenciación se están creando bases de datos con el genoma de algunas poblaciones bastante numerosas, por lo que si la mutación hallada es poco frecuente en la población referente existen más probabilidades de que sea patogénica. Un ejemplo sería la «dbSNP137common» (<http://hgdownload.soe.ucsc.edu/goldenPath/hg19/database/snp137Common.sql>) en la que las variantes recogidas están presentes en más del 1% de la población. A pesar de estas herramientas, hay veces en las que no es posible determinar la significación de la mutación, denominándose entonces «variante de significado incierto»⁸.

Búsqueda de la significación clínica: del genotipo al fenotipo

Hasta el momento han sido pocos y con cohortes escasas los estudios que han profundizado en las bases genéticas y en la correlación genotipo-fenotipo de la MCD familiar. Recientemente se han publicado los resultados del proyecto europeo INHERITANCE que ha incluido a 639 pacientes con MCD esporádica o familiar demostrada reclutados entre 2009 y 2011 en 8 centros clínicos europeos en los que se han investigado sistemáticamente mediante NGS no solo genes relacionados previamente con la MCD sino también aquellos que habían sido relacionados hasta el momento únicamente con otras miocardiopatías⁹. Los autores clasificaron las variantes encontradas en función de su patogenicidad, ayudándose de sistemas bioinformáticos en los casos necesarios, variantes relacionadas conocidas y relacionadas con la enfermedad, variantes probablemente relacionadas con la enfermedad y variantes potencialmente relacionadas con la enfermedad¹⁰. Los genes se agruparon según la función de la proteína que codificaban: canales iónicos, nuclear, membrana celular, sarcoméricos, del citoesqueleto y del disco intercalado.

En cuanto a los resultados, se trata de un estudio interesante, dado que el número de pacientes incluidos es considerable. Entre las características de los pacientes destaca que en su mayoría eran hombres (66%), el diámetro teledistólico medio del ventrículo izquierdo era de $64,4 \pm 11,2$ mm, la función ventricular media fue de $31,2 \pm 12,1\%$ y se encontraban en su mayoría en clase funcional II o III de la NYHA

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8657525>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8657525>

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