

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Cartas científicas

Miocardiopatía hipertrófica grave familiar secundaria a heterocigosis compuesta en el gen MYBPC3



Severe familial hypertrophic cardiomyopathy secondary to compound heterozygosity in MYBPC3 gene

Sr. Editor:

La miocardiopatía hipertrófica se define por un aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo que no se puede atribuir a las condiciones de poscarga¹. Es la forma más frecuente de enfermedad cardíaca hereditaria, así como de muerte súbita (MS) en adultos jóvenes. Su penetrancia es incompleta y presenta una gran variabilidad clínica intrafamiliar e interfamiliar. Los parámetros utilizados para la estratificación del riesgo de MS en niños no están tan bien establecidos como en adultos. Existen múltiples genes implicados, siendo los más frecuentes los relacionados con proteínas sarcoméricas². Habitualmente la herencia es autosómica dominante. Las mutaciones más frecuentes ocurren en el gen de la cadena pesada de la betamiosina cardíaca (MYH7) y en de la proteína C fijadora de la miosina cardíaca (MYBPC3). Las mutaciones en el gen MYBPC3 se han asociado a fenotipos más leves con comienzo sintomático más tardío³. En niños, las miocardiopatías hipertróficas se deben a mutaciones en proteínas sarcoméricas en el 50% de los casos. Se han descrito casos de inicio precoz y grave para pacientes heterocigotos compuestos (2 alelos mutados diferentes en un mismo locus, 1 en cada cromosoma) para MYBPC3, así como para doble heterocigosis (mutación en 2 loci diferentes) de MYBPC3 y otros genes de proteínas sarcoméricas⁴. Describimos 2 casos pediátricos de la misma familia con heterocigosis compuesta para el gen MYBPC3.

Se trata de un paciente varón de 5 años remitido a cardiología pediátrica por soplo cardíaco. Se encuentra asintomático y sin antecedentes personales de interés. No refiere historia familiar de miocardiopatía. Una hermana del abuelo paterno falleció en su tercera década de vida de forma súbita.

En la exploración física el soplo es de características funcionales, pero llama la atención la presencia de un precordio hiperdinámico. El electrocardiograma (ECG) muestra signos de voltaje de hipertrofia ventricular (fig. 1). En la ecocardiografía se observa una hipertrofia septal basal grave (hasta 34 mm de espesor) no obstructiva. La resonancia magnética (fig. 2) confirma una hipertrofia miocárdica, con ausencia de realce tardío. No se detectan arritmias en el estudio Holter-ECG. Se realiza un estudio cardiológico (ECG y ecocar-

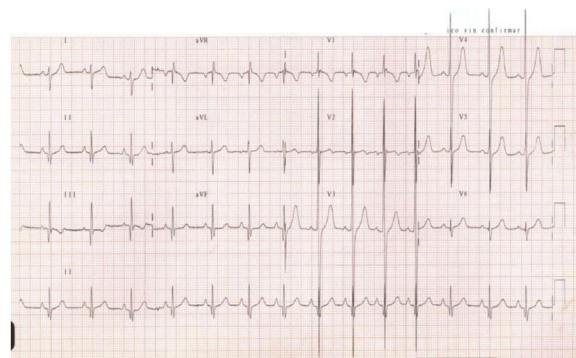


Figura 1 – Electrocardiograma: ritmo sinusal con signos de hipertrofia ventricular izquierda. La presencia de ondas Q en límite superior de la normalidad en cara inferior con $R > 20$ mm en V_2 y V_3 , $S > 40$ mm en precordiales de transición y R de escasa amplitud en V_5 y V_6 sugiere hipertrofia de predominio septal.

diograma) a los padres y al hermano (12 años) del paciente, sin observarse datos de hipertrofia cardíaca en ninguno de ellos. A los 6 meses el mayor de los hermanos sufre un episodio de pérdida de conciencia jugando un partido de fútbol. El personal que lo atiende observa parada cardiorrespiratoria e inicia maniobras de reanimación cardiopulmonar básica. Se registra fibrilación ventricular que responde a desfibrilación. Se realiza un nuevo estudio ecocardiográfico, en el que se evidencia un ventrículo izquierdo de aspecto levemente hipertrófico, especialmente en el septo anterior (hasta 14-15 mm), que podría haber tenido las mismas características en el estudio previo. Con los datos clínicos se indica implantación de desfibrilador intravenoso en los 2 hermanos (prevención secundaria de MS en el hermano mayor; prevención primaria en el hermano menor por el antecedente de MS abortada en el mayor y la presencia de hipertrofia masiva).



Figura 2 – Resonancia magnética cardiaca con estudio de realce tardío con gadolinio: imagen potenciada en T1 que muestra hipertrofia septal masiva y ausencia de captaciones patológicas.

Se completó la evaluación con un estudio genético mediante secuenciación masiva de 24 genes relacionados con la miocardiopatía hipertrófica. Se encontró que el hermano pequeño era portador en heterocigosis de las mutaciones c.1828G>C (p.Asp610His) y c.772G>A (p.Glu258Lys) en MYBPC3. La mutación p.Glu258Lys afecta al último nucleótido del exón 6 de MYBPC3, que altera el sitio donador del *splicing* y, como consecuencia, aparece un codón de parada prematuro, lo que produce una proteína truncada. La mutación p.Asp610His es una mutación *missense* clasificada como patogénica.

En el estudio familiar se identificaron las mismas mutaciones en el hermano mayor. Ambas variantes vienen heredadas en *trans*: la madre es portadora de p. Glu258Lys y el padre es portador de p.Asp610His. Se obtuvo el consentimiento informado verbal de los pacientes.

La asociación de 2 o más mutaciones en genes codificantes de proteínas sarcoméricas podría relacionarse con fenotipos clínicos más graves: inicio más precoz, mayor grosor del miocardio y mayor frecuencia de eventos arrítmicos graves. En este caso, ambos hermanos son heterocigotos compuestos para mutaciones en MYBPC3. Sin embargo, no se encontraron alteraciones en los progenitores portadores de una única mutación. El cambio p.Glu258Lys produciría una proteína truncada y, por tanto, puede ser considerado en sí mismo como de peor pronóstico. De hecho, existen casos neonatales graves con fallecimiento precoz producidos por 2 mutaciones truncantes en MYBPC3 que incluyen este cambio⁵. En estos 2 casos, el comienzo ha sido precoz y grave, con una hipertrofia miocárdica masiva en el paciente de 5 años y una MS abortada en su hermano de 12. Sin embargo, no han sido iguales. La presencia de proteína, secundaria a la mutación *missense* aunque con una menor función, puede explicar un fenotipo intermedio entre el inicio neonatal y el inicio en la edad adulta característico de los heterocigotos simples. Se puede proponer también la presencia de otros genes con efecto modulador o mecanismos epigenéticos que

puedan estar interactuando y expliquen el fenotipo distinto en nuestros pacientes a pesar de ser portadores de las mismas mutaciones en MYBPC3.

Como conclusiones cabe destacar la importancia de la realización del cribado genético familiar ante el hallazgo de mutaciones en un caso índice con independencia de la aparición de otros signos de miocardiopatía en la familia. El hallazgo de una heterocigosis compuesta para mutaciones patogénicas en pacientes pediátricos con miocardiopatía hipertrófica debería tenerse en cuenta en la toma de decisiones como factor de peor pronóstico.

Financiación

No se ha recibido financiación para la realización del estudio.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses por parte de ninguno de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 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.
2. Akhtar M, Elliot P. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018:36.
3. Mathew J, Zahavich L, Lafreniere-Roula M, et al. Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2018;93:310–319.
4. 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.
5. Marziliano N, Merlini PA, Vignati G, et al. A case of compound mutations in the MYBPC3 gene associated with biventricular hypertrophy and neonatal death. *Neonatology*. 2012;102:254–258.

Gema Íñigo Martín^{a,*}, Óscar García Campos^b, Elena Ruiz Ballesteros^c, Olga Domínguez García^b y Miguel Ángel Granados Ruiz^d

^a Cardiología Infantil, Departamento de Pediatría, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^b Departamento de Pediatría, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^c Departamento de Genética, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^d Instituto Pediátrico del Corazón, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gemainigo@hotmail.com (G. Íñigo Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.11.007>
2605-1532/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados. On-line el 1 de febrero de 2020