

Descripción fenotípica de una cohorte española de portadores de variantes asociadas a un efecto intermedio en miocardiopatía hipertrófica

Victoria Espejo Bares(1), Sonia Rivas García(2), Roberto Barriales Villa(3), Adrián Peña Hidalgo(4), José Manuel García Pinilla(5), Anna Cufí Jou(6), María Valverde Gómez(2), Carmen Palma Milla(7), Cristina Martín-Arriscado Arroba(8), José María Larrañaga Moreira(3), Carles Díez López(9), Fernando Arribas Ynsaurriaga(10), Rafael Salguero Bodes(2) y Silvia Vilches Soria(2) de (1)Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid) - España, (2)Unidad de Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología. Instituto de Investigación Sanitaria imas12. Hospital Universitario 12 de Octubre. CIBERCV, Madrid - España, (3)INIBIC; CIBER-CV. Complexo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña - España, (4)Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona - España, (5)Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga - España, (6)Grupo de Genética Cardiovascular, Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI-CERCA). Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Girona - España, (7)Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - España, (8)Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre (FIBH12O), Madrid - España, (9)Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada, Trasplante Cardiaco y Cardiopatías Familiares. Hospital Universitari de Bellvitge.Institut d´Investigació Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona - España y (10)Servicio de Cardiología. Instituto de Investigación Sanitaria imas12. Hospital Universitario 12 de Octubre. CIBERCV, Madrid - España

Introducción: La presencia de variantes de efecto intermedio (VEI) puede asociarse a fenotipos de miocardiopatía hipertrófica (MCH) más leves y su asociación con otras variantes puede modular el fenotipo. El objetivo es describir el fenotipo cardiológico y los eventos en portadores VEI asociadas a MCH.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo multicéntrico nacional que incluye individuos portadores de al menos una VEI (figura1). Se recogieron variables clínicas, electrocardiográficas y de imagen cardíaca.

Resultados: Se incluyeron 221 pacientes, mediana de edad 56 años (RIC 42-64), 46% mujeres. 189 (86%) portaban una única VEI (83% en genes sarcoméricos), 16 (7%) asociaban además una variante monogénica (VEI+VP), 15 (7%), una de significado incierto (VEI+VSI). 66 (30%) no presentaban afectación cardíaca al inicio y eran portadores exclusivamente de una VEI, la mediana de edad del grupo sin cardiopatía fue 44.65 años (33.30-55.72). 123 portadores de VEI (65%) tenían MCH. Los pacientes sin MCH eran significativamente más jóvenes (p<0,001). La distribución por fenotipos puede verse en la tabla 1.
Como antecedentes, 38% tenían antecedentes familiares de MCH, sin diferencias entre subgrupos. Excluyendo a los pacientes con otras cardiopatías de base, 2 (1%) habían presentado muerte súbita recuperada, 3(1,4%) eran portadores de DAI, 24(11,6%) presentaron antecedentes de FA y 13 (6,3%) tenían antecedentes de insuficiencia cardiaca.
En ECG,152 (84%) VEI tenían ausencia de trastornos de conducción, frente a 9 (60%) VEI+VP y 11 (73%) de VEI+VSI (p=0,016). Cumplían criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular 33 (18%) VEI, 5 (33%)

VEI+VP y 6 (50%) VEI+VSI (p=0,021).
En imagen, existen diferencias significativas entre subgrupos (p<0,001) en el grosor parietal máximo:14,36±4,91 mm en VEI vs 20,88±5,37 mm en VEI+VP (p< 0.001) y 16.12±3.62mm en VEI+VSI (p=0,21). Se observaron diferencias significativas entre grosor de VEI+VP vs VEI+VSI (p=0,011). De 86 resonancias, tras excluir otras cardiopatías de base, 11 (12,8%) mostraban hipertrabeculación, y 39 (45,3%) realce tardío de gadolinio.

Conclusiones: En nuestra cohorte casi un tercio de los portadores de VEI no mostró criterios diagnósticos de MCH. Los pacientes con una VEI y otra variante causal mostraron datos electrocardiográficos, ecocardiográficos y clínicos de mayor gravedad fenotípica.

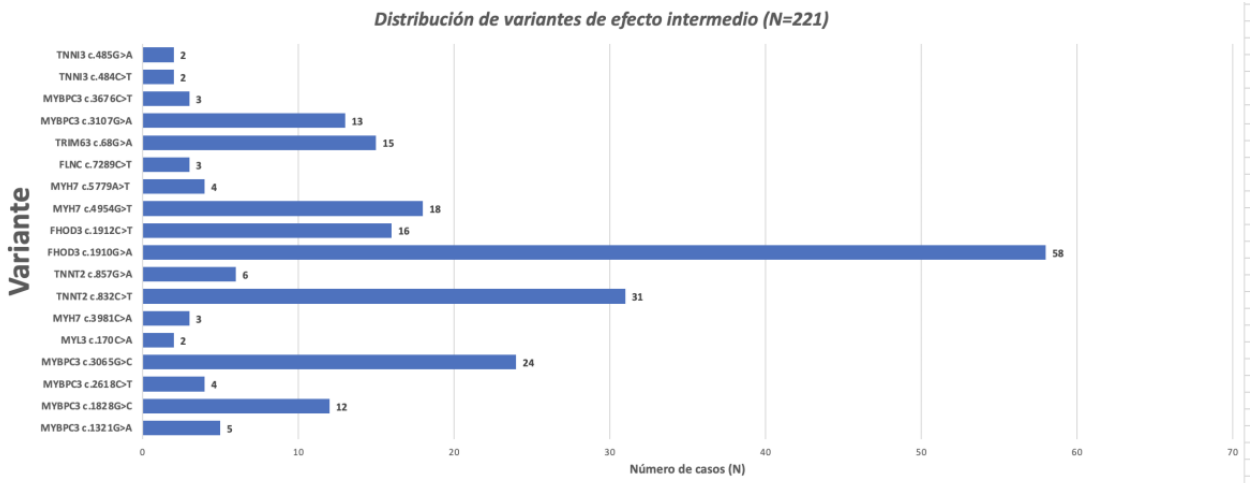


Figura 1. Relación y distribución de variantes de efecto intermedio estudiadas en la cohorte.

Tabla 1. Características basales y distribución por fenotipos.

	Total N=221	1-2 VEI N=190	1VEI y VSI en gen asociado a MCH N=15	1VEI y variante causal de MCH N=16	p-value
Mujer	101 (45.70%)	84 (44.21%)	8 (53.33%)	9 (56.25%)	0.54
Portador sin fenotipo	66 (29.86%)	66 (34.74%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.001
Miocardiopatía hipertrófica no obstructiva	90 (40.72%)	71 (37.37%)	8 (53.33%)	11 (68.75%)	
Miocardiopatía hipertrófica obstructiva	38 (17.19%)	31 (16.32%)	2 (13.33%)	5 (31.25%)	
Miocardiopatía hipertrófica apical	13 (5.88%)	10 (5.26%)	3 (20.00%)	0 (0.00%)	
Otro fenotipo	14 (6.33%)	12 (6.32%)	2 (13.33%)	0 (0.00%)	
Miocardiopatía dilatada	6 (42.85%)	6 (3.15%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Miocardiopatía no dilatada izquierda	5 (35.71%)	4 (2.1%)	1 (6.66%)	0 (0.00%)	
Miocardiopatía arritmogénica derecha	1 (7.14%)	1 (0.52%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Amiloidosis cardiaca por transtirretina	2 (14.28%)	1 (0.52%)	1 (6.66%)	0 (0.00%)	
Tratamiento					
Betabloqueantes	97 (44.70%)	76 (40.64%)	12 (80.00%)	9 (60.00%)	0.006
Calcio antagonistas no dihidropiridinas	5 (2.31%)	5 (2.67%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.67
Disopiramida	4 (1.85%)	3 (1.60%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	0.33
Electrocardiograma					
QRS sin trastorno de conducción	172 (81.90%)	152 (84.44%)	11 (73.33%)	9 (60.00%)	0.016
Criterios de HVI	44 (21.67%)	33 (18.75%)	6 (50.00%)	5 (33.33%)	0.021
Ecocardiograma					
Grosor parietal máximo (mm)	14.96 (5.16)	14.36 (4.91)	16.12 (3.62)	20.88 (5.37)	<0.001

VEI: variante de efecto intermedio; VSI: variante de significado clínico incierto; MCH: miocardiopatía hipertrófica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.