

Cardiomiopatía hipertrófica asociada a variante genética en MYBPC3:c.1119 C>G (p.Tyr373Ter)

Hypertrophic cardiomyopathy associated with genetic variant MYBPC3:c.1119 C>G (p.Tyr373Ter)

JUAN S. HERNÁNDEZ¹, JHON J. GÓMEZ-TOVIO¹, SOFIA A. HERNÁNDEZ-MEZA², NICOLAS NIEDERBACHER³

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) es una enfermedad genética cuya base fisiopatológica se encuentra en la hipertrofia ventricular izquierda no explicada por otra condición cardíaca, sistémica o metabólica. Si bien en el pasado fue considerada una entidad rara, en Estados Unidos la prevalencia es de aproximadamente 1:500 habitantes para casos asintomáticos y 1:3000 habitantes para casos sintomáticos. (1) Estos datos sugieren que la CMH es una enfermedad común, posiblemente subdiagnosticada, y de creciente relevancia para los cardiólogos en su práctica clínica.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 65 años que consultó por un cuadro clínico de 2 meses de evolución, caracterizado por palpitations sin dolor torácico, disnea o episodios sincopales. Entre los antecedentes de importancia, destaca un hijo de 30 años con test genético positivo para miocardiopatía hipertrófica variante MYBPC3, sin episodios de muerte súbita familiar. El examen físico no mostró alteraciones.

Entre los estudios iniciales, se solicitó un electrocardiograma y un ECG Holter cardíaco, que mostraron ritmo sinusal, con extrasístoles supraventriculares aisladas. El monitoreo de presión arterial sistémica en 24 horas fue normal y el ecocardiograma transtorácico reveló una fracción de eyección ventricular izquierda de 63 %, motilidad parietal conservada, hipertrofia septal anterobasal de 20 mm sin obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo (Figura 1), e insuficiencia aórtica y mitral leve, sin movimiento sistólico anterior de la válvula mitral ni disfunción diastólica. Además, se obtuvo una resonancia magnética cardíaca que evidenció un grosor diastólico del

segmento basal anterosseptal de 22 mm con realce tardío intramiocárdico, y del segmento inferoseptal de 16 mm, sin otros segmentos hipertróficos ni obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (Figura 2).

Con base en estos hallazgos, se decidió realizar un panel de genes para CMH, y se identificó una variante *nonsense* en estado heterocigoto del gen MYBPC3: c.1119C>G (p.Tyr373Ter), clasificada como patogénica por los criterios PVS1, PM2 y PM6. (2) Se inició terapia médica con bisoprolol 5 mg al día, lo cual resultó en mejoría de las palpitations. El cálculo del puntaje de riesgo de muerte súbita con el *score* HCM Risk-SCD arrojó una probabilidad baja, del 2,2 %, por lo que no se consideró al paciente candidato para dispositivos de prevención de muerte súbita ni para miectomía septal en este momento. (3)

La CMH tiene predominantemente una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, afectando principalmente proteínas del sarcómero. La hipertrofia ventricular izquierda puede tener cualquier patrón de distribución; sin embargo, es más común en el septo basal anterior, seguido por la pared libre anterior del ventrículo izquierdo. (1) Esta debe sospecharse cuando el grosor telediastólico ventricular izquierdo es mayor o igual a 15 mm en el ecocardiograma o la resonancia magnética cardíaca. En pacientes con un test genético positivo o antecedentes familiares de CMH, se deben considerar desde valores desde 13 mm. (3)

La presentación clínica varía desde casos asintomáticos hasta pacientes con palpitations, dolor torácico, síncope y muerte súbita, esta última más común en jóvenes y atletas. (1) Además de la búsqueda de obs-

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:376-378. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i5.20818>

Dirección para correspondencia: Juan S. Hernández. E-mail: jshernandezm74@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Unidad de Cardiología, IPS Divina Misericordia, Sincelejo, Sucre, Colombia

² Facultad de medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

³ Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Fig. 1. Ecocardiograma transtorácico. A) Eje largo y B) Vista en cuatro cámaras, que evidencian aumento de grosor del septum interventricular.

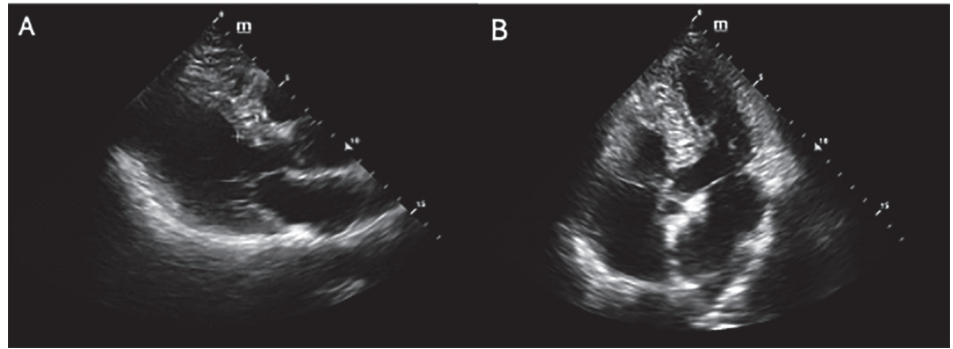
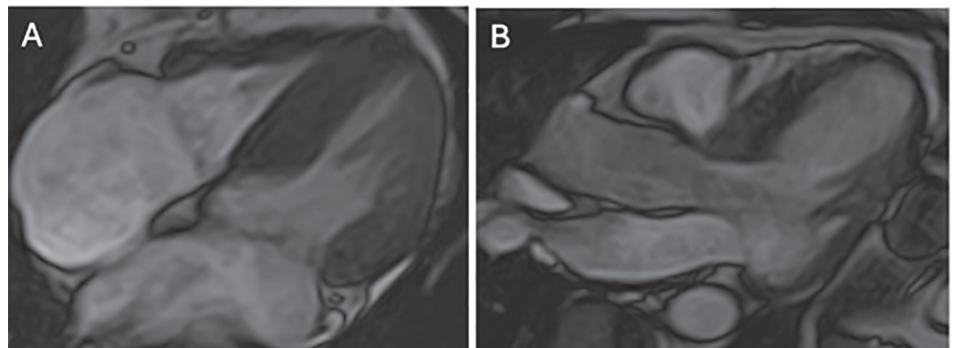


Fig. 2. Resonancia magnética cardíaca. A) Corte de cuatro cámaras con importante aumento de grosor del septum interventricular. B) Tracto de salida del ventrículo izquierdo sin obstrucción.



trucción del tracto de salida del ventrículo, es crucial identificar otros marcadores de riesgo de muerte súbita, como taquicardia ventricular no sostenida, grosor ventricular mayor o igual a 30 mm, síncope y el diámetro de la aurícula izquierda (importante también en casos de fibrilación auricular, la arritmia más frecuente en CMH). (2) Es esencial realizar una historia clínica detallada, examen físico y pruebas complementarias para descartar enfermedades que pueden imitar la CMH, como RASopatías, enfermedades de depósito lisosomal o de glucógeno, enfermedad de Fabry y amiloidosis.

Aunque el ecocardiograma y la resonancia magnética cardíaca son herramientas clave en el diagnóstico de esta patología, otras pruebas diagnósticas como el electrocardiograma, el ECG Holter, el monitoreo de presión arterial ambulatoria y el test genético también son importantes para una evaluación completa, pronóstico y manejo individualizado. Dentro del arsenal terapéutico para esta entidad se encuentran los beta-bloqueantes cardiosselectivos, los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, disopiramida, terapia de reducción septal y, más recientemente el mavacamten..

Las variantes más comunes ocurren en los genes MYH7 (cadena pesada de miosina tipo B) y MYBPC3 (proteína C de unión a miosina cardíaca) con penetrancia de 65 % y 55 % respectivamente, según Topriceanu et al en su metaanálisis sobre la penetrancia de genes

sarcoméricos en la CMH. (4) La mayoría de los casos asociados a MYBPC3 se caracterizan por un inicio tardío y un curso clínico favorable; (5) sin embargo, Herrera et al. han descrito variantes de MYBPC3 vinculadas a muerte súbita. (6) Aun así, la Sociedad Europea de Cardiología señala que el papel de las variantes sarcoméricas como predictor independiente de muerte súbita cardíaca, fuera de los modelos de predicción de riesgo existentes, aún no está demostrado. (3) Dentro de los mecanismos descritos por los cuales esta variante genera CMH se incluyen la haploinsuficiencia (cuando una copia de un gen se inactiva o se elimina y la copia funcional que queda no es suficiente para producir la cantidad de producto génico necesaria para conservar el funcionamiento normal), el aumento de la sensibilidad al calcio y la toxicidad directa de la proteína defectuosa. (5) En particular, la variante MYBPC3:c.1119 C>G (p.Tyr373Ter) causa un codón de parada prematuro, formando una proteína truncada que se explica por el fenómeno de haploinsuficiencia. A pesar de que tiene un registro en ClinVar, no está presente en bases de datos poblacionales, y su frecuencia alélica en gnomAD (Genome Aggregation Database) no está documentada. En nuestro caso, esta variante se asoció a un comportamiento clínico favorable y un bajo riesgo de muerte súbita. No obstante, se necesita un mayor número de casos y estudios prospectivos para validar esta información.

En conclusión, el fenotipo de presentación clínica es variable en pacientes con variantes en MYBPC3 por lo que la caracterización de variantes genéticas y su comportamiento clínico es importante para individualizar la mejor terapia médica posible y establecer pronóstico clínico. En nuestro conocimiento, este sería el primer reporte de caso de la variante MYBPC3:c.1119 C>G (p.Tyr373Ter) y su posible correlación fenotípica favorable.

Consideraciones éticas

Para la elaboración del presente trabajo se firmó el consentimiento informado por parte del paciente. No fue requerida la aprobación de Comité de Bioética, ya que, de acuerdo con las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (CIOMS, versión 2016), la publicación presentada se considera como investigación sin riesgo. Declaramos que este artículo no contiene información personal que permita identificar al paciente.

Financiación

Para la elaboración del presente artículo no se recibió financiamiento directo o indirecto de ninguna institución o persona natural.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149:e1239-e1311. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001250>
2. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *The Journal of molecular diagnostics: JMD* 2017;19:4-23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44:3503-626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
4. Topriceanu CC, Pereira AC, Moon JC, Captur G, Ho CY. Meta-Analysis of Penetrance and Systematic Review on Transition to Disease in Genetic Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2024;149:107-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065987>
5. Tudurachi BS, Zăvoi A, Leonte A, Țăpoi L, Ureche C, Birgoan SG, et al. An Update on MYBPC3 Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2023;24:10510. <https://doi.org/10.3390/ijms241310510>
6. Herrera-Rodríguez DL, Totomoch-Serra A, Rosas-Madrigal S, Luna-Limón C, Marroquín-Ramírez D, Carnevale A, et al. Genes frequently associated with sudden death in primary hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiol Mex*. 2020;90:58-68. <https://doi.org/10.24875/ACM.19000294>