

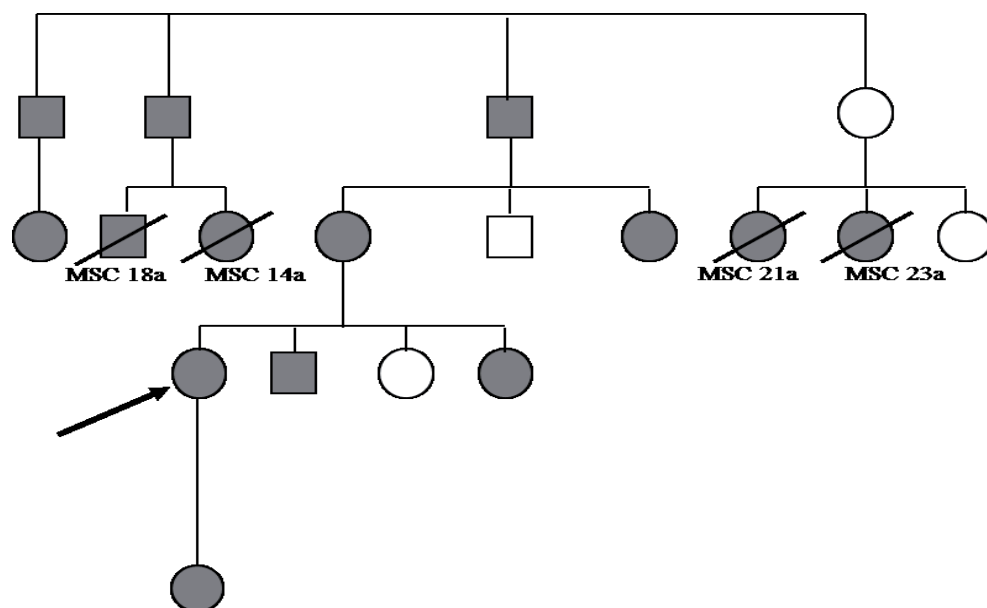
## MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA Y MUERTE SÚBITA CARDIACA

**CARMEN PRIOR DE CASTRO y JESÚS MOLANO MATEOS.**

*Unidad de Genética Molecular. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM).  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

### CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años diagnosticada de miocardiopatía hipertrófica (MCH) a los 19 años. Tiene antecedentes familiares de (MCH) (figura 1). En junio del año 2000 tuvo un episodio de mareo desencadenado por ortostatismo. En abril de 2002 comienza con disnea de esfuerzos moderados acompañada de clínica de opresión precordial, por lo que se inició tratamiento betabloqueante con Bisoprolol, mejorando sus síntomas. Nunca ha tenido síncope ni taquicardias. A la exploración presentó una tensión arterial de 80/60, una presión venosa normal, pulsos arteriales normales. A la auscultación cardiaca se observó un soplo sistólico I/VI en borde esternal izquierdo. La auscultación pulmonar era normal. El electrocardiograma (ECG) mostró ondas Q patológicas en derivaciones inferiores y el ecocardiograma Doppler mostró el ventrículo izquierdo no dilatado con importante hipertrofia del septo interventricular con grosor máximo de 25 mm y ligero aumento de ecogenicidad. En el registro electrocardiográfico durante 24 horas (Holter) se observó un extrasístole ventricular aislado. No tuvo episodio de taquicardia ventricular no sostenida. La variabilidad de la frecuencia cardiaca fue normal. La paciente no presentaba en ese momento criterios de riesgo suficientes para aconsejar la implantación de un desfibrilador. Se envió muestra al laboratorio de Genética Molecular para tratar de identificar la mutación responsable de la enfermedad. En el año 2009 los factores de riesgo ya habían aparecido (3 factores de riesgo: grosor del tabique interventricular mayor de 30 mm, antecedentes familiares de muerte súbita y respuesta hipotensora en ergometría) y se decidió implantarle un desfibrilador automático implantable (DAI) ya que su riesgo de muerte súbita cardiaca (MSC) era elevado. En Enero del año 2015 refiere empeoramiento de su clase funcional por disnea y opresión precordial, pero no ha habido cambios en el ecocardiograma ni en la ergometría.



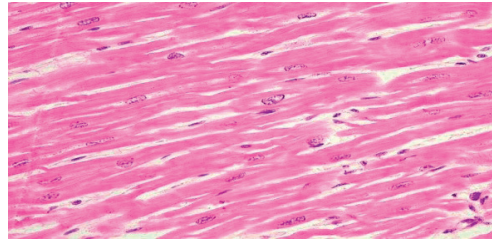
**Figura 1:** Árbol familiar de la paciente (caso clínico, indicado con una flecha).  
MSC= muerte súbita cardíaca.

## MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. INTRODUCCIÓN

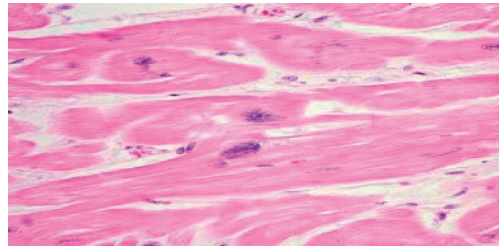
La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza por un incremento de la masa muscular cardíaca ventricular sin una causa aparente. La prevalencia de la MCH en la población general es de ~ 1 en 500. La hipertrofia ventricular izquierda presenta como características histológicas patognomónicas un aumento del tamaño de los miocitos, desorden de los mismos (*dysarray*) y fibrosis (figura 2). La enfermedad tiene una gran heterogeneidad en distintos aspectos. La edad de inicio se puede encontrar en todas las fases de la vida, desde el recién nacido al anciano. La penetrancia es incompleta y muy variable, aún dentro de una misma familia. En cuanto al curso clínico, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos a lo largo de su vida, mientras que otros desarrollan síntomas severos de insuficiencia cardíaca.

La sintomatología de los pacientes se puede dividir en dos grupos de manifestaciones clínicas. Por un lado, la sintomatología derivada fundamentalmente de la hipertrofia viene expresada por la triada de angina, disnea y síncope. Hay un fracaso cardíaco progresivo que conduce en muchos casos a la muerte o al trasplante cardíaco. Por otro lado, es habitual la elevada incidencia de arritmias ventriculares que, en último término, pueden conducir a la muerte súbita del paciente. La MCH es la primera causa de muerte en jóvenes en USA y en Europa. La muerte súbita ocurre frecuentemente en pacientes totalmente asintomáticos e, incluso, con grados leves de hipertrofia, lo que representa una de los mayores problemas clínicos de esta enfermedad.

Normal



MCH



**Figura 2:** Alteraciones histológicas en la MCH. Obsérvese el mayor grosor de los miocitos (hipertrofia) y el acúmulo de tejido conjuntivo en la MCH.

## HEMODINAMIA EN LA MCH

Los cambios anatómicos de la MCH afectan la dinámica cardíaca, principalmente la función diastólica, manteniéndose conservada la función contráctil o sistólica. El corazón normal bombea la sangre hacia la circulación general gracias a la contracción de sus fibras musculares que, una vez terminada la sístole cardíaca, deben relajarse para permitir el llenado ventricular diastólico y de esta forma preparar un nuevo volumen de expulsión sistólico. En la MCH se produce una mala relajación de las fibras musculares cardíacas, lo que dificulta el llenado ventricular. Como consecuencia, la presión sanguínea se eleva en la aurícula izquierda y, de forma pasiva, se transmite retrógradamente hacia el lecho capilar pulmonar. Esto último explicaría la disnea de muchos de estos pacientes. Cuando la hipertrofia muscular afecta predominantemente al tabique interventricular, dificulta la eyección sistólica ventricular hacia la circulación arterial sistémica, siendo otro factor responsable de la disnea de los pacientes. En grados extremos el estrechamiento subaórtico es tan acusado que puede dificultar la eyección ventricular y conducir a un bajo gasto cardíaco y a un estado de shock. Aunque generalmente esta disminución del gasto cardíaco suele ser transitoria y conducir únicamente a una hipotensión arterial transitoria, a menudo es responsable del desarrollo del síncope. La hipertrofia muscular provoca un aumento de las demandas metabólicas del miocardio que origina una isquemia miocárdica relativa y la consiguiente angina de pecho.

Finalmente, la desorganización de las fibras miocárdicas se piensa que es responsable de la inestabilidad eléctrica con la aparición de arritmias ventriculares que pueden conducir a la muerte súbita del paciente.

## GENÉTICA

A finales de los años 50 del siglo XX se definió por primera vez la MCH como una entidad clínica con características propias y en 1960 se describió una forma de presentación familiar con un gran número de miembros afectados. Sin embargo, hasta 1990 no se descubrieron las primeras mutaciones causantes de la enfermedad en genes que codifican proteínas sarcoméricas.

La MCH es una enfermedad genética con una herencia mendeliana autosómica dominante y, como se ha dicho anteriormente, su penetrancia es incompleta y su expresividad muy variable.

Se han descrito mutaciones en al menos 30 genes en pacientes con MCH. La causa más común de la MCH son mutaciones en genes que codifican proteínas del sarcómero cardiaco: *MYH7* ( $\beta$ -miosina cardiaca; MIM 160760), *MYBPC3* (proteína C de unión a miosina; MIM 600958), *TNNT2* (troponina T cardiaca; MIM 191045), *TNNI3* (troponina I cardiaca; MIM 191044), *TPM1* ( $\alpha$ -tropomiosina; MIM 191010), *MYL2*, *MYL3* (cadenas ligeras de la miosina específicas de ventrículo; MIM 160781, MIM 160790) y *ACTC1* (actina cardiaca; MIM 102540) (tabla 1). También se han encontrado variantes en genes que codifican moléculas que interactúan con las proteínas sarcoméricas, principalmente proteínas del disco Z, que conecta unidades sarcoméricas entre sí. Dentro de este grupo se encuentran los genes que codifican la Titina (*TTN*), proteína LIM muscular (*CSRP3*), actinina alfa2 (*ACTN2*), proteína de unión al dominio 3 de LIM (*LDB3*), teletonina (*TCAP*) y vinculina (*VCL*). Hay genes que participan en la homeostasis del calcio que también se han relacionado con la MCH, por ejemplo los genes *JPH2* y *PLN*, que codifican las proteínas juntofilina 2 y fosfolamban, respectivamente. Dentro del diagnóstico diferencial, no nos podemos olvidar de miocardiopatías que presentan una hipertrofia del ventrículo izquierdo pero acompañado de alteraciones metabólicas, éstas son las llamadas miocardiopatías metabólicas. Se deben a mutaciones en los genes *PRKAG2* (proteín quinasa activada por AMP cíclico subunidad gamma 2 no catalítica), *LAMP2* (proteína de membrana 2 asociada al lisosoma), *GLA* (alfa galactosidasa) y *FXN* (frataxina).

Se han identificado más de 900 mutaciones, ninguna de las cuales ha aparecido con una frecuencia mayor del 5 % en la población de pacientes con MCH. Algunas mutaciones son tan poco frecuentes que sólo se han encontrado en una familia. Se han descrito pacientes con más de una mutación (aproximadamente 5 %) que presentan manifestaciones clínicas más graves.

Aproximadamente el 50 % de los pacientes de MCH tienen una mutación en uno de los dos genes sarcoméricos *MYH7* y *MYBPC3*. En el 20 % de los pacientes la mutación se encuentra en otros genes sarcoméricos como *TNNT2*, *TNNI3*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1* y *ACTC1* (tabla 2). Con mucha menor frecuencia se han encontrado mutaciones asociadas a la enfermedad en

otros genes (*MYH6*, *TTN*, *LDB3*, etc.). En aproximadamente un 30 % de los pacientes MCH se desconoce el gen responsable por lo que es previsible que en el futuro se identifiquen nuevos genes asociados a la enfermedad.

Gen	Cambio de aminoácido	Codon parada	Delección	Inserción	Indels	Maduración del RNA	Reordenamiento complejo
<i>MYH7</i>	352	7	16		4	4	1
<i>MYBPC3</i>	183	35	71	24	6	53	
<i>TNNT2</i>	55		8			1	
<i>TNNI3</i>	49		8				
<i>MYL2</i>	11					2	
<i>MYL3</i>	11					1	
<i>TPM1</i>	26				1		
<i>ACTC1</i>	16		2				
TOTAL	703	42	105	24	11	61	1

**Tabla 1:** Genes sarcoméricos más frecuentemente asociados a MCH y tipos de mutaciones que en ellos se han descrito (datos de la Human Genome Mutation Database; [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)).

Gene	Total*	Familiar HCM	Sporadic	Mutations (Novel)
Total	n=124	n=109	n=15	97 (60)
<i>MYBPC3</i>	52 (42%)	45 (41%)	7 (47%)	39 (25)
<i>MYH7</i>	50 (40%)	45 (41%)	5 (33%)	40 (24)
<i>TNNT2</i>	8 (6.5%)	5 (4.5%)	3 (20%)	7 (2)
<i>TNNI3</i>	8 (6.5%)	8 (7%)	0	7 (6)
<i>MYL2</i>	5 (4%)	5 (4.5%)	0	4 (2)
<i>MYL3</i>	1 (<1%)	1 (<1%)		1 (1)

Richard P et al. *Circulation*. 2003;107:2227-2232

**Tabla 2:** A un total de 197 casos de presentación familiar y casos esporádicos de MCH se les secuenciaron 9 genes sarcoméricos (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1*, *ACTC1* y *TNNC1*). Se identificó la mutación en 124 casos (63 %). Los porcentajes entre paréntesis se refieren al total de pacientes a los que se les ha identificado la mutación (124=100 %, en la 1ª columna), no a los 197 incluidos en el estudio.

La mayoría de las mutaciones descritas hasta el momento son mutaciones que cambian un aminoácido por otro (*missense*). Una excepción es el gen *MYBPC3* en el que se han descrito, además de mutaciones con cambio de aminoácido, otras debidas a deleciones, inserciones, de maduración del RNA (*splicing*), o indels. En la tabla 1 se detallan los tipos de mutaciones encontradas en cada uno de los nueve genes citados más arriba (datos tomados de [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)).

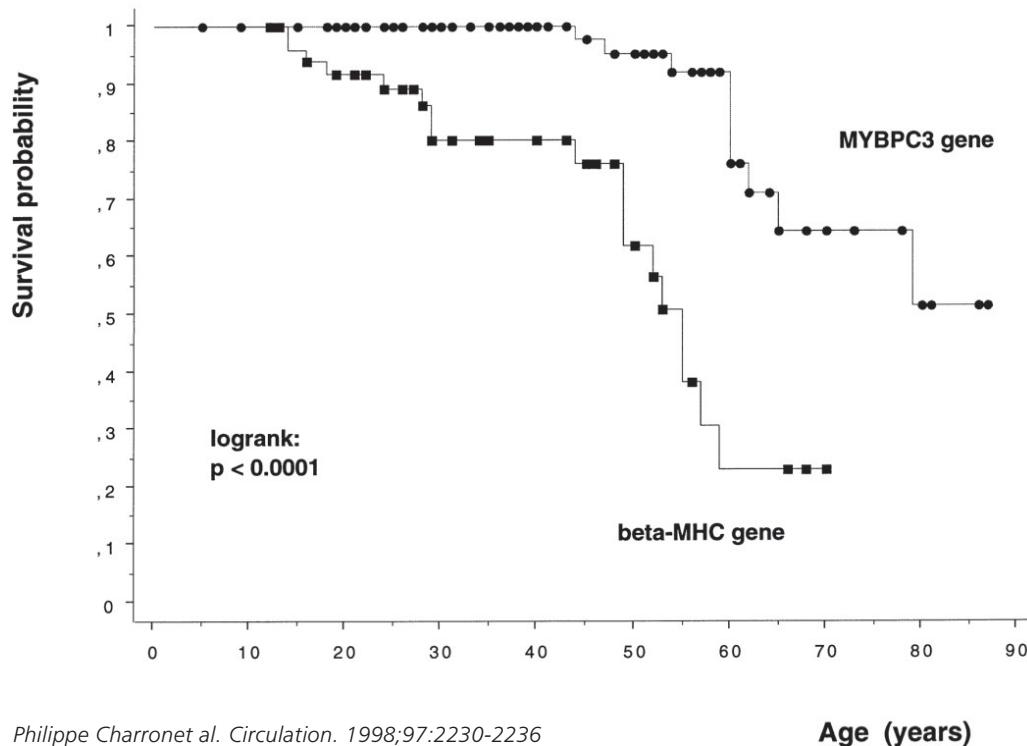
Varios estudios funcionales han puesto de manifiesto que las mutaciones de pacientes con MHC alteran la funcionalidad del sarcómero, bien sea disminuyendo la intensidad del deslizamiento de los microfilamentos o bien aumentándola. Por otro lado, el desarrollo de animales transgénicos a los que se les ha introducido alguna de las mutaciones asociadas a la MCH ha permitido aclarar en parte los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. Así, ratones con la mutación p.Arg403Gln (NM\_000257.3) en el gen de la beta- miosina cardiaca presentan desorganización del tejido cardiaco, hipertrofia de los miocitos, fibrosis y alteraciones del ritmo cardiaco, de manera similar a lo que ocurre en la MCH humana.

## PRONÓSTICO. RELACIÓN GENOTIPO/FENOTIPO

Se ha comentado anteriormente que la MCH es una enfermedad con una penetrancia incompleta y una expresividad muy variable, incluso dentro de la misma familia. Una misma mutación puede dar lugar a un fenotipo muy variable, desde no presentar sintomatología hasta unas manifestaciones clínicas diferentes, por lo que generalmente no se puede establecer una relación genotipo/fenotipo. Sin embargo, se pueden hacer algunas generalidades, con un gran número de excepciones. El peor pronóstico va asociado a algunas mutaciones del gen *MYH7* y a casi todas las mutaciones de *TNNT2*, que se asocian a grados leves o moderados de hipertrofia pero a elevado riesgo de muerte súbita. La incidencia de muerte súbita cardiaca (MSC) es mayor en mutaciones específicas de *MYH7* (NM\_000257.3): p.R403Q, p.R453C, p.G716R y p.R719W; mientras que en otras, como en la p.Val606Met, este riesgo es prácticamente despreciable. Por el contrario las mutaciones que afectan al gen *MYBPC3* se asocian casi siempre con mutaciones benignas, con muy bajo riesgo de muerte súbita en la edad juvenil y un alto grado de supervivencia entre los individuos afectados. La progresión a fallo cardiaco es más frecuente en la mutación p.R719W en *MYH7* (NM\_000257.3), p.Lys183del en *TNNI3* (NM\_000363.4) y deleción intrón32 en *MYBPC3* (NM\_000256.3). De esta forma, la caracterización de las diversas mutaciones de esta enfermedad y su correlación con su curso clínico podrían tener implicaciones clínicas importantes. En la figura 3 se muestra la probabilidad de supervivencia para mutaciones en los genes *MYH7* y *MYBPC3*.

Es importante la identificación de mutaciones en los miembros de una misma familia que, aún siendo portadores de la mutación, no hayan presentado síntomas, para que el cardiólogo pueda establecer un pronóstico y, en función de éste, el tratamiento. Aquellos familiares que están en una situación de riesgo pero que resultan negativos en el análisis ge-

nético para la variante patógena familiar ya no necesitarán del examen ecocardiográfico y electrocardiográfico, ahorrándose así los costes de atención sanitaria y la preocupación de ser portadores.



Philippe Charronet *et al.* *Circulation*. 1998;97:2230-2236

**Figura 3:** Representación de Kaplan-Meier para la supervivencia de pacientes MCH con mutaciones en los genes *MYH7* y *MYBPC3*. Las tasas de supervivencia acumulada a los 50 y 60 años de edad fueron 95 % y 76 % para el grupo *MYBPC3* y 62 % y 23 % para el grupo beta-MHC (gen *MYH7*), respectivamente.

### Estratificación del riesgo de muerte súbita cardíaca

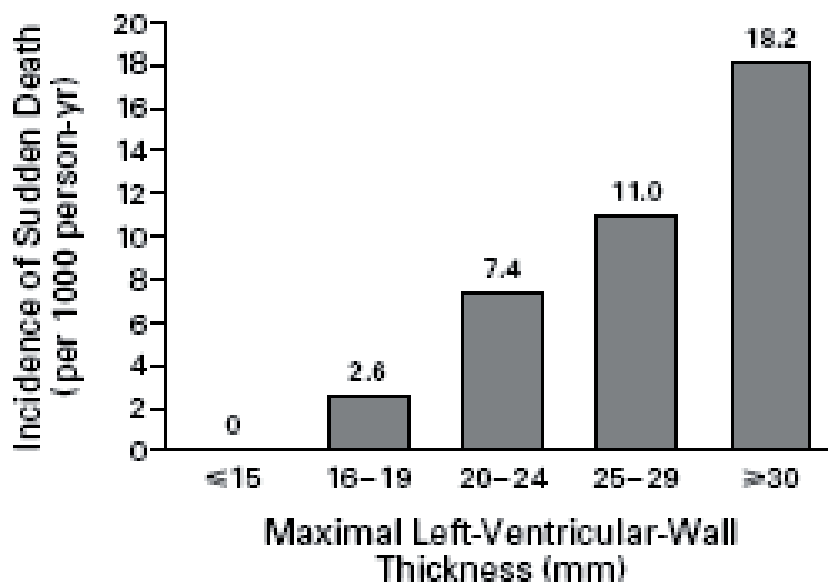
Los pacientes con MCH tienen un mayor riesgo de muerte súbita. La tasa estimada anual de MSC es de ~ 1 % en la población de pacientes con MCH, pero este dato aumenta sustancialmente en los grupos de mayor riesgo. La MSC puede ocurrir a cualquier edad, con una incidencia mayor desde la adolescencia a la juventud. La terapia farmacológica, incluyendo  $\beta$ -bloqueantes y amiodarona, no es protección suficiente, siendo más eficaz la implantación de un DAI.

Se ha intentado buscar indicadores de riesgo de muerte súbita para tratar de prevenirla. Se reconocen cinco factores de riesgo de MSC: antecedentes familiares de muerte súbita, síncope sin causa aparente, taquicardia ventricular no sostenida en monitorización ambulatoria, respuesta hipotensora de la presión arterial anormal al ejercicio (pacientes menores de 50 años), y marcada hipertrofia ventricular izquierda (> 30 mm, figura 4). Sin embargo, estos criterios no siempre están presentes. El valor predictivo positivo de cada



factor de riesgo individual es sólo ~ 20 %. La ausencia de factores de riesgo se ha asociado con valor predictivo negativo alto y bajo riesgo de MSC, pero en ~ 3 % de víctimas de MSC no se encontraron factores de riesgo. A menudo es difícil la decisión sobre la utilización de tratamientos preventivos, algunos de los cuales son invasivos como el DAI.

Por esto, la toma de decisiones es individualizada, basada en la edad, el número y la naturaleza de los factores de riesgo, el juicio clínico, e información a los pacientes. Se recomienda el DAI a todos los pacientes con previa taquicardia ventricular no sostenida (recomendación clase I), fuertemente considerado para pacientes con  $\geq 2$  factores de riesgos y razonable para los que tienen un factor de riesgo con posibilidades de aumento de riesgo (por ejemplo, una alta proporción de miembros de la familia afectados con MSC; síncope sugerente de arritmia maligna; recomendación Clase II). Si no se implanta el DAI, se aconseja la re-evaluación del riesgo periódicamente (12-24 meses).



(Spirito et al. NEJM 2000)

**Figura 4:** Riesgo de MSC en pacientes con MCH en función del grosor de la pared del ventrículo izquierdo.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es esencialmente clínico.

### Electrocardiograma

En la MCH se observan numerosas anomalías electrocardiográficas, que están determinadas por la extensión, el grado y la distribución de la hipertrofia del miocardio, la presencia de fibrosis y/o necrosis del músculo cardiaco y la aparición de trastornos de la conducción intraventriculares. Alrededor del 95 % de los pacientes presentan alteraciones electrocardiográficas pero que no son patognomónicas de MCH. Las anomalías más fre-



cuentas afectan al segmento ST y a la onda T y signos de agrandamiento del ventrículo izquierdo. Una de las características más llamativa de los ECG de algunos pacientes con MCH es la presencia de ondas Q patológicas que en ocasiones pueden preceder a la aparición de la hipertrofia en el ecocardiograma.

### Ecocardiograma

La MCH se caracteriza por un ventrículo hipertrofiado en ausencia de otras enfermedades cardiacas o sistémicas. De ahí la importancia de la ecocardiografía como herramienta diagnóstica.

El eco-Doppler cardiaco es el método diagnóstico que con más frecuencia permite hacer el diagnóstico de MCH ya sea por la confirmación de la presunción diagnóstica clínica y/o electrocardiográfica o bien como hallazgo no sospechado. También aporta información sobre la morfología y el tipo de MCH, la función ventricular diastólica y sistólica, la presencia y gravedad de la obstrucción dinámica, el grado de insuficiencia mitral, el pronóstico, algunos aspectos fisiopatológicos y sobre la respuesta a medidas terapéuticas. El ecocardiograma va a ser de gran ayuda en el seguimiento de la evolución clínica.

El criterio diagnóstico por excelencia es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda que debe ser mayor o igual a 15 mm. La identificación ecocardiográfica de un grosor mayor o igual a 30 mm se considera un factor de riesgo mayor para muerte súbita, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes.

También se debe realizar un ecocardiograma a todos los familiares de primer grado de pacientes con MCH ya que es una enfermedad que se transmite de forma autosómica dominante.

### Diagnóstico genético

El enfoque diagnóstico ha ido evolucionando a lo largo del tiempo, con la adaptación a las nuevas metodologías de diagnóstico genético y al análisis de los nuevos genes descubiertos asociados a MCH. Se comenzó con la secuenciación Sanger (secuenciación tradicional) de los genes implicados, que conlleva un enorme esfuerzo por la gran cantidad de genes en el análisis. Posteriormente se han desarrollado los denominados CardioChip y otras técnicas de screening de las mutaciones más frecuentes, por ejemplo mediante HRM (*High Resolution Melting*). Actualmente, el estudio genético de MCH se lleva a cabo mediante secuenciación masiva o NGS (*Next Generation Sequencing*), que permite el análisis de un gran número de genes a un coste cada vez más rentable. Alguno de los paneles de NGS más utilizados actualmente incluyen los siguientes genes: *ACTC1, GLA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, PTPN11, TNNI3, TNNT2, TPM1, ACTN2, AGL, ANKRD1, BRAF, CALR3, CASQ2, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTF1, DES, DTNA, FHL1, FHOD3, FXN, GAA, HRAS, JPH2, KLF10, KRAS, LAMP2, LDB3, MAP2K1, MAP2K2, MURC, MYH6, MYLK2, MYOZ2, MYPN, NEXN, NRAS, OBSL1, PDLIM3, PLN, RAF1, SHOC2, SLC25A4, SOS1, TAZ, TCAP, TNNC1, TRIM63, TTN, TTR,*

VCL. El análisis de este panel incrementa solo ligeramente por encima del 70 % la tasa de detección de las mutaciones en pacientes con MCH. En aquellos casos en los que el diagnóstico clínico de MCH está confirmado y no se ha identificado la mutación sería necesario recurrir al análisis del exoma clínico primero (4800 genes) y, si aún sigue sin encontrarse la mutación, al exoma completo.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento médico se basa en  $\beta$ -bloqueantes o bloqueantes del canal del calcio (verapamilo).

### Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con obstrucción grave son candidatos para la terapia de reducción septal invasiva (miectomía septal transaórtica). La miectomía quirúrgica o ablación septal con alcohol (se induce un infarto localizado del miocardio) reduce el grosor del septo, disminuyendo la obstrucción de la salida del ventrículo izquierdo y la regurgitación mitral. En manos experimentadas estos procedimientos mejoran la hemodinámica, los síntomas y la tolerancia al ejercicio, sin embargo ninguno de ellos se ha demostrado que prolongue la vida o disminuya el riesgo de muerte súbita.

Algunos pacientes, como hemos indicado, necesitan un DAI para evitar la MSC y cuando aparece la insuficiencia cardiaca, el trasplante cardiaco.

## ASESORAMIENTO

La MCH tiene implicaciones en la vida para los pacientes y sus familias por lo que deben adaptar sus hábitos de vida. Por este motivo es importante asesorar a los pacientes acerca del estilo de vida (en particular en relación con la actividad física), la detección de familiares portadores, y el consejo genético. Se aconseja evitar el ejercicio intenso aunque generalmente, el ejercicio moderado está bien tolerado.

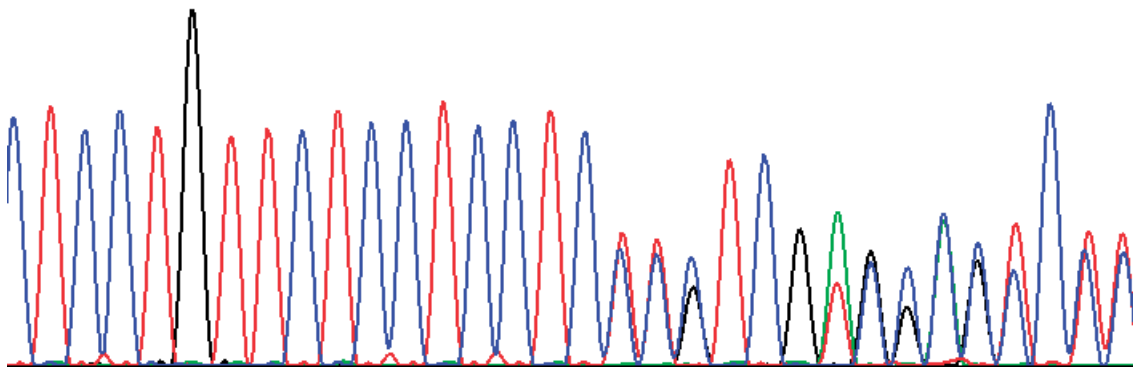
La MCH tiene una herencia autosómica dominante, por lo tanto los familiares de primer grado de un paciente tiene una probabilidad del 50 % de ser portador y, potencialmente, desarrollar MCH. Es importante el estudio familiar de la mutación para identificar los familiares que están en riesgo de la enfermedad con el fin de minimizar las complicaciones, realizar evaluaciones clínicas periódicas y evaluar el riesgo de MSC.

## SOLUCIÓN AL CASO CLÍNICO

Una vez diagnosticada clínicamente la paciente, se orientó hacia el diagnóstico genético en busca de la mutación causal. En base a la frecuencia de aparición de mutaciones en

pacientes con MCH, se empezó el análisis de aquellos genes con una mayor frecuencia de aparición de mutaciones como *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2* y *TNNI3*. Para ello, se amplificó y secuenció por la técnica de Sanger cada uno de los exones de los genes citados (99 exones en total). El análisis dio como resultado la identificación de la mutación c.487\_489delGAG (p.Glu163delGAG) en el gen *TNNT2* (NG\_007556.1; NM\_001001430.2), en heterocigosis (figura 5). Este cambio en la secuencia codificante del ADN implica la pérdida del residuo aminoácido 163 de la proteína sin alterar el marco de lectura del ARNm. Sin embargo la pérdida de este residuo aminoácido tiene efectos deletéreos sobre la función de la proteína. Se procedió a continuación al análisis de esta mutación en todos los miembros de la familia, con el fin de establecer la condición de portadores/no portadores, evaluar el riesgo de MSC en los portadores y establecer las medidas terapéuticas oportunas.

C T C C T G T T C T C C T C C T C Y Y S T C G W S S M S Y C Y Y



**Figura 5:** Cromatograma de la secuencia de la hebra de ADN antiparalela no codificante con la mutación p.Glu163del en heterocigosis. Se observa un corrimiento de trama debido a la delección del codon GAG (CTC en la figura).

## RESUMEN

La MCH es una enfermedad genética con una herencia mendeliana autosómica dominante que se caracteriza por un incremento de la masa del ventrículo izquierdo sin una causa aparente. La edad de inicio se puede encontrar en todas las fases de la vida, desde el recién nacido al anciano. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos a lo largo de su vida, mientras que otros desarrollan síntomas severos de insuficiencia cardíaca. Se han identificado más de 900 mutaciones, ninguna de las cuales ha aparecido con una frecuencia mayor del 5 % en la población de pacientes con MCH. Aproximadamente el 50 % de

los pacientes de MCH tienen una mutación en uno de los dos genes sarcoméricos *MYH7* y *MYBPC3*. La tasa estimada anual de MSC es de ~ 1 % en la población de pacientes con MCH. La MSC puede ocurrir a cualquier edad, con una incidencia mayor desde la adolescencia a la juventud. Actualmente, el estudio genético de MCH se lleva a cabo mediante secuenciación masiva o NGS (*Next Generation Sequencing*).

## BIBLIOGRAFÍA

Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G et al. *Genet Med*. 2015 Jan 22. doi: 10.1038/gim.2014.205.

Mutation analysis of the main hypertrophic cardiomyopathy genes using multiplex amplification and semiconductor next-generation sequencing. Gómez J, Reguero JR, Moris C et al. *Circ J*. 2014;78(12):2963-71. Epub 2014 Oct 22.

Hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis, risk stratification and treatment. Jacoby DL, DePasquale EC, McKenna WJ. *Canadian Medical Association Journal*. February 5, 2013, 185(2) 127-134

Hypertrophic Cardiomyopathy in 2012. Carolyn Y. Ho. *Circulation*. 2012 March 20; 125(11): 1432–1438.

Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. Maron BJ. *JAMA* 2002; 287, 1308-1320

---

## GENÉTICA MOLECULAR APLICADA AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Josep Oriola Ambrós (*presidente*), Ana M<sup>a</sup> Sánchez de Abajo (*coordinadora*), Atocha Romero, Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, Concha Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muño, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas.

## ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Noviembre 2015 (recibido para publicación Agosto 2015).