

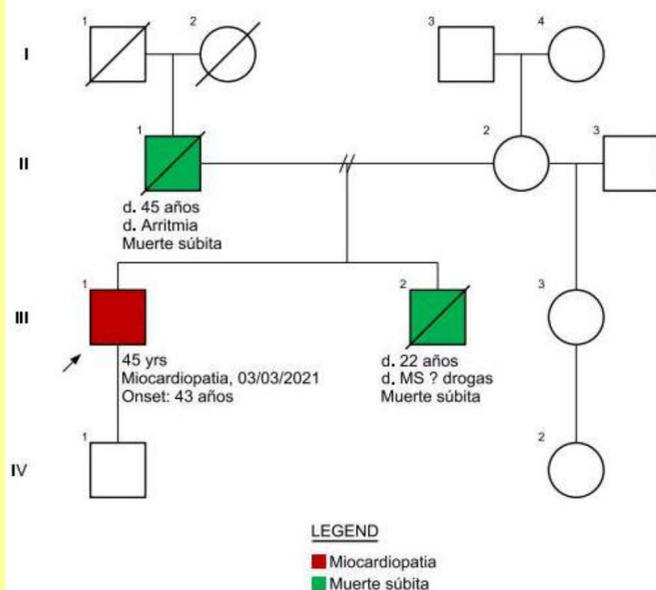
CARDIOLAMINOPATIAS: ¿Puede la integración de las imágenes con el genotipo cambiar las conductas terapéuticas de los pacientes con miocardiopatías?

Gisela Streitenberger, Estefania Fleming, Fernanda Yankowycz, Luciano Cognigni, Pablo Kociubinski, Margarita Peradedejordi, Paula Velazco, Graciela Reyes

Paciente masculino de 44 años con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada (CMD) no isquémica necrótica con deterioro severo de la función ventricular de probable etiología amiloide, derivado a nuestro hospital para evaluación pretrasplante por encontrarse en clase funcional 3-4.

Antecedente de dos internaciones previas por insuficiencia cardíaca que requirió inotrópicos y colocación de cardiodesfibrilador - resincronizador en prevención primaria.

Reiteramos estudios que descartaron amiloidosis por laboratorio, imágenes y anatomía patológica. El árbol genealógico evidenció probable patrón de herencia autosómica dominante (AD) de línea paterna, se realizó test de diagnóstico molecular a través de panel de genes priorizados en cardiomiopatías (CM). Identificándose una variante patogénica, c.205del (p.Val69Trpfs*27), en el gen LMNA exón 1, en heterocigosis, esto significa un producto proteico ausente o alterado (PMID: 18585512, 18926329).



Las variantes patogénicas en el gen LMNA producen un fenotipo bien caracterizado de CMD asociado con trastornos de la conducción/arritmias malignas, denominadas cardiolaminopatías. Tienen una forma grave y progresiva de CMD idiopática tipo 1A (CMD-1A, MIM #115200) que se hereda de forma AD, se manifiesta en la segunda o tercera décadas de la vida y es responsable del 10% de las CMD con asociación familiar, con alta penetrancia a partir de los 40 años (> 90%).

La expresión fenotípica se produce por una alteración progresiva de la conducción auriculoventricular, que suele preceder a la disfunción ventricular y/o arritmias. La primera manifestación como arritmias ventriculares o supraventriculares (especialmente fibrilación auricular) requieren colocación precoz de desfibrilador por tener una supervivencia acumulada significativamente menor en comparación con los pacientes con CMD no portadores.

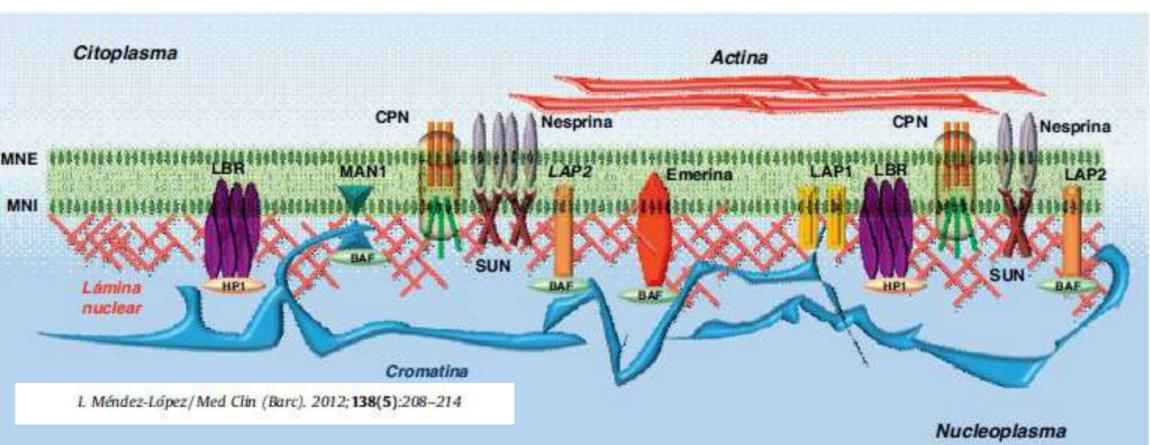
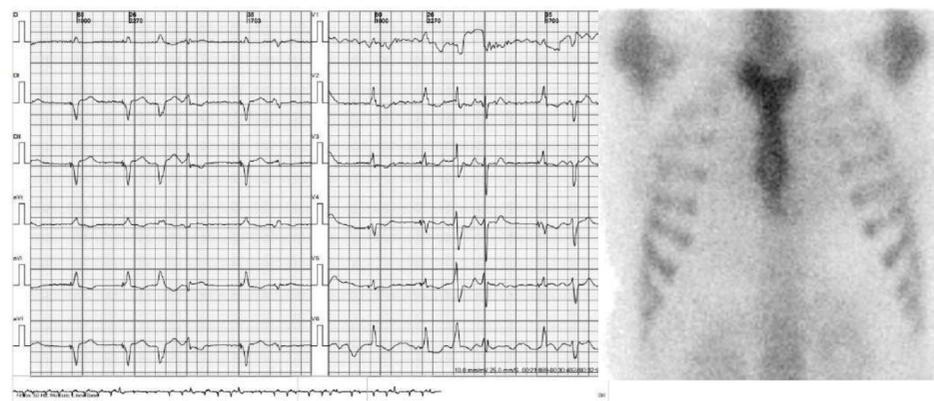


Figura 1. Representación esquemática de la envoltura nuclear con la presencia de la membrana nuclear externa (MNE) e interna (MNI) y los complejos de poro nuclear (CPN). En rojo, representación reticular de la lámina nuclear compuesta por láminas y asociada a proteínas transmembrana: receptor de la lámina B (LBR), antígeno MAN (MAN1), proteína SUN, proteína asociada a las láminas tipo 1 (LAP1) y 2 (LAP2), nesprina (en contacto con la actina citoplasmática) y emerina. En azul, en contacto con algunas de las proteínas transmembrana (RLB, MAN1, LAP1, LAP2, emerina) y con la lámina nuclear, se representa la cromatina.

Gracias a este diagnóstico se incluyó rápidamente en lista de urgencia de trasplante cardíaco y recibió asesoramiento genético para sus familiares de primer grado.

En la genómica clínica, la determinación precisa de la patogenicidad de una variante es una tarea compleja y de enorme relevancia, que define un diagnóstico certero y puede ser el primer determinante de una decisión terapéutica.