

## CARDIOLOGIA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

# Nueva mutación en cardiomiopatía hipertrófica familiar

Premio Trabajos de Concurso "Ramón Atalaya" Categoría Ciencias Básicas en el XIX Congreso Colombiano de Cardiología

MAURICIO DUQUE R., MD\*; WILLIAM URIBE A., MD\*; JUAN FERNANDO AGUDELO U., MD\*\*; WILMAR ARLEY MAYA S., MD\*\*; DIEGO ALBERTO MOLINA R., MD\*\*; ANA MILENA SANCHEZ P., MD\*\*; EDUARDO MEDINA D., MD\*; DAGNOVAR ARISTIZABALO., MD\*; GUSTAVO RESTREPO M., MD\*; ANNO DONOGHUE\*\*\*; WILLIAM J. McKENNA\*\*\*

Medellín, Colombia

**Objetivo:** describir las características clínicas, las pruebas diagnósticas (electrocardiográficas y ecocardiográficas), y el comportamiento genético (herencia, penetrancia y expresividad) y molecular (tipo de mutación específica y localización de ésta) en una familia con antecedente de muerte súbita y cardiomiopatía hipertrófica.

**Materiales y métodos:** se realizó una descripción retrospectiva y prospectiva de 144 individuos pertenecientes a una familia con antecedente de muerte súbita a edades tempranas. Se determinaron las características clínicas y genéticas (patrón de herencia) en los individuos fallecidos (30). Entre los individuos vivos estudiados, en total 96, se determinaron en forma prospectiva las características fenotípicas (historia clínica, electrocardiograma, ecocardiograma, potenciales tardíos y Holter). Las características genotípicas de estos 96 individuos se obtuvieron luego de realizar la secuenciación de ADN.

**Resultados:** se identificó una mutación aún no descrita en la literatura médica, Aspártico 190 Glicina, localizada en el gen de la troponina I (TNNI3), en catorce de todos los individuos estudiados. Se encontró que la disnea era el síntoma más común en los pacientes que presentaban la mutación. Se halló que la penetrancia de la mutación fue del 92.85% detectada por electrocardiografía, 76.92% por ecocardiografía, y combinando las dos pruebas fue del 76.92%. La sensibilidad electrocardiográfica, ecocardiográfica y la combinación de ambas pruebas para detectar la mutación, fue del 100%, 83.33% y 83.33%, respectivamente. La especificidad del electrocardiograma, el ecocardiograma y la combinación, fue del 100%, 98.21% y 98.18%, respectivamente. Se documentó muerte súbita en trece individuos entre los 14 y 40 años. Ningún individuo mayor de 40 años murió súbitamente.

**Conclusiones:** esta es la primera descripción de una nueva mutación, Aspártico 190 Glicina, la cual es la causa de cardiomiopatía hipertrófica en esta familia. Dicha mutación se caracteriza por un comportamiento clínico agresivo.

**Palabras clave:** cardiomiopatía hipertrófica, genética, mutación, troponina I, muerte súbita.

**Objective:** to describe the clinical characteristics, diagnostic tests (electrocardiographic and echocardiographic), and the genetic (inheritance, penetrance and expresivity) and molecular behavior (type of specific mutation and its localization) in a family with antecedent of sudden death and hypertrophic cardiomyopathy.

**Materials and methods:** it was carried out a retrospective and prospective description of 144 individuals belonging to a family with antecedent of sudden death at early ages. It was determined the clinical and genetic characteristics (inheritance pattern) of the deceased individuals (30). Among the alive studied patients (96), it was determined the phenotypic characteristics (clinical history, electrocardiogram, echocardiogram, signals average electrocardiogram and Holter). The genotypic characteristics of these 96 individuals was obtained after realization of the DNA sequentiation.

**Results:** it was identified a mutation not yet described in the medical literature, Aspartic 190 Glycin, localized in the Troponin I gene (TNNI3), in fourteen of all the studied individuals. The most common clinical symptom in the mutated patient was the dispnea. It was found that the mutation's penetrance was 92.85% detected by electrocardiography, 76.92% by echocardiography and 76.92% combining electrocardiographic and echocardiographic criteria. The sensitivity of the electrocardiography, echocardiography and using both assays at the same time was 100%, 83.33% and 83.33%, respectively. The specificity of the electrocardiography, echocardiography and of the combined approach was 100%, 98.21% and 98.18%, respectively. It was documented sudden death in thirteen individuals from 14 to 40 years old. None of the individuals older than 40 years old died suddenly.

**Conclusions:** this is the first description of a new mutation, Aspartic 190 Glycin, which is the cause of hypertrophic cardiomyopathy in this family. Such mutation is characterized by an aggressive clinical behavior.

**Key words:** cardiomyopathy hypertrophic, genetic, mutation, troponin I, sudden death.

\*Clínica Medellín, Servicio de Cardiología, Medellín, Colombia.

\*\*Saint George Hospital, Servicio de Cardiología, Londres.

\*\*\* Estudiantes de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín

Correspondencia: Mauricio Duque, MD; Clínica Medellín, Servicio de Cardiología, Calle 54 No. 46-27, Tel.: 5117378, E-mail: mduque@hotmail.com, Medellín, Colombia.

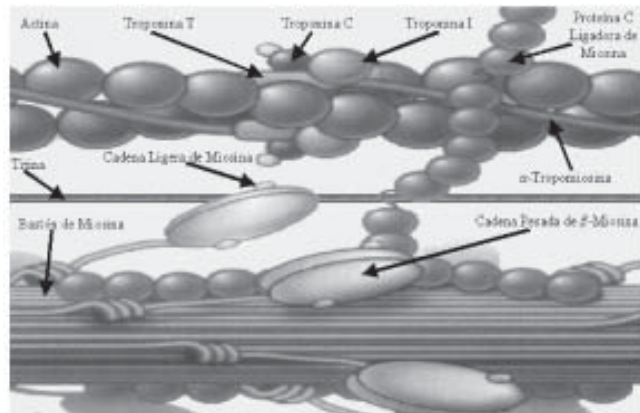
## Introducción

La cardiomiopatía hipertrófica familiar (CHF) es una miopatía primaria de herencia mendeliana con un patrón autosómico dominante de penetrancia variable y expresividad incompleta. Caracterizada por una marcada heterogeneidad clínica, morfológica y genética. El defecto principal es una mutación en uno de los genes que codifica algunas de las proteínas sarcoméricas (1-4).

Hasta el día de hoy se han identificado nueve genes mutados con sus péptidos como causa de esta enfermedad. Estos son: MYH7 (localizado en la cadena pesada de  $\beta$ -miosina en el cromosoma 14), MYL3 (localizado en la cadena ligera esencial de la miosina ventricular en el cromosoma 3), MYL2 (localizado en la cadena ligera reguladora de miosina en el cromosoma 12), TNNT2 (localizado en la troponina T en el cromosoma 1), MYBPC3 (localizado en la proteína C ligadora de miosina en el cromosoma 11), TPM1 (localizado en la  $\alpha$ -tropomiosina en el cromosoma 15), el gen de la titina (localizado en el cromosoma 2) y TNNI3 (localizado en la troponina I en el cromosoma 19); en este último se han descrito hasta el momento siete mutaciones Arg 145 Gly, Arg 145 Gln, Arg 162 Trp, Gli 203 Ser, Gli 206 Gln, Lis 183 del y una delección de 33 pares de bases (1, 2, 5-9).

Se ha comprobado que los defectos en las proteínas que conforman la sarcómera son el sustrato molecular que explica la enfermedad (1,10-12). Los resultados de los estudios genéticos han mostrado que todas las mutaciones están relacionadas con: a) Tres proteínas de los miofilamentos: la cadena pesada de beta miosina ( $\beta$ -MyHC), la cadena liviana esencial de miosina ventricular (MLC-1s/v) y la cadena liviana reguladora de miosina ventricular (MLC-2s/v); b) Tres proteínas de filamentos delgados: la troponina T (Tn -T), la troponina I (Tn -I) y la  $\alpha$ -tropomiosina ( $\alpha$ -TM); y c) Una proteína ligadora: la proteína C ligadora de miosina (MyBP - C) (1, 2, 9) (Figura 1).

La troponina I es una de las tres subunidades que forman el complejo de la troponina en los filamentos delgados del músculo estriado cardíaco. Este complejo funciona como un mecanismo muy sensible que regula tanto la contracción como la relajación. La troponina I se liga a la actina e inhibe la actividad de la ATPasa de actomiosina en ausencia de calcio. La troponina I cardíaca (TNNI3) sólo es expresada en el músculo cardíaco.



**Figura 1.** Modificado de Spirito P, Seidman C, McKenna, et al. La contracción cardíaca ocurre cuando el calcio se une al complejo troponina (subunidades C, I y T) y alfa-tropomiosina, haciendo posible la interacción actina-miosina. En la cardiomiopatía hipertrófica las mutaciones pueden alterar estas interacciones proteicas lo que produce una contracción inefectiva de la sarcómera, causando hipertrofia y alteración de la arquitectura de los miocitos (3).

La isoforma cardíaca de la troponina I (cTnI) posee varios dominios funcionales. Entre ellos está el dominio carboxi-terminal, el cual es importante porque brinda a los miofilamentos la sensibilidad al calcio. Se ha reportado que la delección en el extremo carboxi-terminal puede disminuir la inhibición de la ATPasa de la actomiosina, lo cual a su vez afecta la contracción y la relajación muscular (5, 12, 13).

El hallazgo morfológico más importante es una hipertrofia miocárdica inapropiada, la cual ocurre sin causa fisiológica obvia, como por ejemplo secundaria a hipertensión arterial o a estenosis valvular aórtica. Esta hipertrofia miocárdica inapropiada afecta principalmente el septum interventricular y la pared libre del ventrículo izquierdo, aunque también hay descritas otras localizaciones; además se aprecia una alteración predominante de la función diastólica e histológicamente se observa un marcado desarreglo en la sarcómera (6, 14-16).

Las manifestaciones clínicas más importantes son la muerte súbita ocurrida a temprana edad (2%-4% en adultos y 4%-6% en niños) y los trastornos del ritmo cardíaco (50% de incidencia). Se ha demostrado que la disnea es el hallazgo más común secundario a la alteración diastólica y que el síncope es un indicador de mal pronóstico. Además, se han reportado palpitaciones y angina asociadas con esta enfermedad (3, 4, 6, 17, 18).

La familia estudiada está compuesta por 144 personas con antecedentes de cardiomiopatía hipertrófica de etiología hereditaria. La manifestación clínica más importante es la muerte súbita a edad temprana (incluso como primera manifestación de la enfermedad), lo que genera una pérdida familiar, social y económica muy importante. Un manejo preventivo (consejería genética) y una adecuada terapia, inclusive desde edades tempranas, mejoraría la calidad de vida, incrementaría la sobrevivencia y ahorraría costos.

Los individuos estudiados fueron hallados a partir de un paciente índice que consultó al servicio de cardiología por presentar antecedentes de muerte súbita en varios miembros jóvenes de su familia. Por lo anterior se inició el estudio de toda la familia, contactando a cada uno de ellos en forma personal y realizando visitas domiciliarias hasta completar la totalidad de la familia.

El estudio clínico se llevó a cabo en el servicio de cardiología donde se practicaron todos los exámenes no invasivos. La extracción y purificación del ADN se realizó en un laboratorio especializado de la ciudad.

La financiación del estudio en su parte clínica (exámenes no invasivos), extracción y envío del ADN fue asumida por el servicio de cardiología de nuestra institución. El ligamiento y la secuenciación del material genético fue financiado por el hospital Saint George ubicado en la ciudad de Londres, Inglaterra.

El objetivo general de este estudio es describir las características clínicas, las pruebas diagnósticas (electrocardiográficas y ecocardiográficas), el comportamiento genético (herencia, penetrancia y expresividad) y molecular (tipo de mutación específica y localización de ésta) en una familia con antecedente de muerte súbita y cardiomiopatía hipertrófica.

### **Materiales y métodos**

En los individuos vivos se realizó un estudio descriptivo, transversal que incluyó el análisis de las características clínicas, exámenes no invasivos, análisis genético y molecular. En los individuos muertos se realizó un análisis de tipo descriptivo retrospectivo. Este estudio se realizó en 96 pacientes pertenecientes a una misma familia de 144 integrantes, durante el período comprendido entre marzo de 1999 y agosto de 2001. De los 144 integrantes de la familia, 30 estaban muertos al inicio de

la investigación. De los 114 integrantes vivos, no se incluyeron 18 debido a que rechazaron participar (n = 96). La investigación fue aprobada por los comités científico y ético del servicio de cardiología y de la clínica donde se realizó el estudio y por parte del comité ético de la facultad de medicina involucrada. Se hizo énfasis en la confidencialidad de los resultados y sólo se discutieron con los individuos que aceptaron conocerlos. A los individuos no interesados en conocer su resultado se les respetó su decisión.

### **Evaluación genética (Pedigrí)**

Se realizó un primer sondeo acerca de la distribución familiar por generaciones. La información sobre los pacientes fallecidos fue obtenida diligenciando un cuestionario a los parientes en primer grado mejor informados. Posteriormente se elaboró un pedigrí detallado a partir del interrogatorio, cuestionarios (Anexos 1 y 2), examen físico, estudios no invasivos y estudio molecular. El pedigrí resultante fue analizado por métodos actuales de genética clínica convencional (patrones de herencia) (Anexo 3).

### **Evaluación clínica**

Previo explicación de las características del estudio y de sus implicaciones, se suministró un consentimiento informado, el cual fue leído, aprobado y firmado por cada uno de los 96 participantes. Los menores fueron autorizados por su representante legal. Se realizó un cuestionario que incluía los datos de identificación, los síntomas y hallazgos del examen físico característicos de la enfermedad, los hábitos personales, los tratamientos recibidos, el resultado de los exámenes no invasivos y de las pruebas moleculares (Anexos 1 y 2).

### **Obtención y procesamiento del material genético y molecular**

A los 96 pacientes del estudio se les extrajo sangre venosa en el laboratorio clínico de la Institución. El ADN fue obtenido a partir de los leucocitos de los pacientes por medio de una técnica de *salting out* modificada. Se recolectaron tres tubos *vacutainer* de 10 mL por cada paciente, se utilizó EDTA como anticoagulante y se conservó la sangre a 4 grados centígrados hasta el momento de la extracción del ADN. Se centrifugó cada tubo a 1.500 gravedades durante 5 minutos en centrífuga refrigerada a 4 grados centígrados. Se descartó el

sobrenadante y se tomó la capa intermedia correspondiente a los leucocitos. Estas células se trasladaron a un tubo Falcon de 15 mL con 8 mL de cloruro de amonio a 190 mM. Se dejó en agitación suave por 10 minutos. Se centrifugó a 2.000 gravedades por 10 minutos. Se obtuvo un botón de células blancas. Se descartó el sobrenadante y se agregaron otros 8 mL de cloruro de amonio para lavar las células rojas que aún quedaban. Se aplicó una solución tamponada con EDTA más lisozima. Se dejó incubando por una hora a 65 grados centígrados. Se centrifugó a 2.500 gravedades por 20 minutos. El sobrenadante se transfirió a un tubo que contenía isopropanol. Se agitó de manera muy suave obteniéndose una hebra fina de material polar el cual se transfirió inmediatamente a un tubo Eppendorf. A este tubo se le agregaron 500 microlitros de etanol al 70% para lavar el isopropanol. Se centrifugó a 12000 r.p.m. por 5 minutos y se descartó el sobrenadante. Se repitió el proceso de lavado. Los tubos Eppendorf se colocaron en secado al vacío con calor (speed vac) durante 30 minutos aproximadamente para terminar de extraer el líquido y dejar el material genético liofilizado.

Este material ya liofilizado se envió al laboratorio del departamento de ciencias cardiológicas, sección de biología molecular, del hospital Saint George de la ciudad de Londres, Inglaterra para realizarle las pruebas de ligamiento y secuenciación. A dicho material se le realizó un análisis de ligamiento con marcadores de cada uno de los posibles genes implicados en la cardiomiopatía hipertrófica. Se encontró un ligamiento positivo para el gen TNNI3 que codifica la troponina I cardíaca el cual se encuentra en el cromosoma 19. Posteriormente se realizó una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar los exones 7 y 8 de este gen. Se encontró por el método de secuencia automática una mutación puntual en el exón 7 la cual no interrumpe el marco de lectura: GAC (traduce ácido Aspártico) por GGC (traduce glicina) la cual al ser traducida al código de proteínas se encontraba en la posición 190 de la troponina I. Se halló además que este cambio puntual de bases abolía el sitio de restricción de la enzima Sal I. Esta enzima corta el ADN de los pacientes normales pero no corta el ADN de los pacientes mutados. Con este método de restrictasas se logró analizar el resto de las muestras enviadas.

### Evaluación electrocardiográfica

Se realizó un electrocardiograma de superficie a 92 (95.8%) pacientes. El equipo utilizado fue un Hewlett

Packard Page Writer 200/200i. Los exámenes fueron realizados por personal entrenado e interpretados por dos electrofisiólogos. Se utilizaron los criterios presentes en la Tabla 1 (6, 19).

**Tabla 1**  
**CRITERIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS Y**  
**ECOCARDIOGRÁFICOS PARA CHF (6, 19)**

Criterios electrocardiográficos	
<b>Criterios mayores</b>	
Hipertrofia ventricular izquierda más cambios en la repolarización	
Onda T invertida en derivadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>· DI y aVL (<math>&gt; 3</math> mm con una diferencia <math>&gt; 30^\circ</math> con el eje del QRS)</li> <li>· <math>V_3 - V_6</math> (<math>&gt; 3</math> mm).</li> <li>· DII, DIII y aVF (<math>&gt; 5</math> mm).</li> </ul>	
Q anormal ( $> 40$ mseg ó $> 25\%$ del voltaje de la onda R) en al menos 2 derivadas de: <ul style="list-style-type: none"> <li>· DII, DIII y aVF: en ausencia de hemibloqueo anterosuperior</li> <li>· <math>V_1 - V_4</math></li> <li>· DI, aVL y <math>V_3 - V_6</math></li> </ul>	
Hipertrofia ventricular izquierda (utilizando criterios de Romhilt y Estes). <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Criterios de voltaje (3 puntos)               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Onda R o S <math>&gt; 20</math> mm en derivadas de los miembros</li> <li>b. S en <math>V_1</math> o en <math>V_2 &gt; 30</math> mm</li> <li>c. R en <math>V_5</math> o en <math>V_6 &gt; 30</math> mm</li> </ol> </li> <li>2. Criterios de sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo (ST - T opuesto a la máxima polaridad del complejo QRS en <math>V_5 - V_6</math>)               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Sin digital (3 puntos)</li> <li>b. Con digital (1 punto)</li> </ol> </li> <li>3. Onda P (+/-), con deflexión negativa <math>&gt; 1</math> mm de voltaje y duración <math>\geq 40</math> mseg.</li> <li>4. Eje del QRS desviado a la izquierda <math>\geq - 30^\circ</math></li> <li>5. Duración del QRS <math>\geq 90</math> mseg.</li> <li>6. Tiempo de deflexión intrinsecoide en <math>V_5 - V_6 &gt; 50</math> mseg.</li> </ol>	
<b>Criterios menores</b>	
Bloqueo completo de rama o defecto de conducción intraventricular en el plano horizontal.	
Cambios mínimos en la repolarización en las derivadas precordiales S profunda en $V_2$ ( $> 25$ mm).	
Criterios ecocardiográficos	
<b>Criterios mayores</b>	
Grosor de la pared VI $\geq 13$ mm en el septum anterior o en la pared posterior.	
Grosor $\geq 15$ mm del septum posterior o de la pared libre (lateral)	
Movimiento sistólico anterior severo de la válvula mitral (contacto de la valva anterior con el septum).	
<b>Criterios menores</b>	
Grosor de la pared VI $\geq 12$ mm en el septum anterior o pared posterior.	
Grosor $\geq 14$ mm del septum posterior o de la pared libre (lateral).	
Movimiento sistólico anterior de la válvula mitral moderado (sin contacto de la valva anterior con el septum).	
Valvas mitrales redundantes.	

El diagnóstico de enfermedad debe realizarse en un familiar de primer grado cuando se documente un criterio electrocardiográfico mayor o uno ecocardiográfico mayor, o cuando se hallaran dos criterios ecocardiográficos menores o un criterio ecocardiográfico menor y dos criterios electrocardiográficos menores.

### Evaluación ecocardiográfica

Se realizó al menos una ecocardiografía doppler color a 92 pacientes (95.8%) por ecocardiografistas experimentados. Se utilizaron ecocardiógrafos Hewlett Packard Sonos 5.500 y Accuson Sequioa. Los estudios fueron realizados en modo M y bidimensional. Las mediciones se realizaron al final de la espiración con transductores de 2,5 y 3,75 MHz, con base en los criterios ecocardiográficos sugeridos por McKenna (Anexo 4). Los registros se grabaron en cinta VHS. Los criterios analizados se pueden observar en la Tabla 1 (6, 19).

### Evaluación por electrocardiografía de 24 horas "Holter"

Se realizó un monitoreo electrocardiográfico continuo ambulatorio de 24 horas en 84 pacientes (87.5%). El equipo usado fue Dyna Cord modelo 423 de tres canales, con grabadoras digitales marca Del Mar Avionics. Se excluyeron los pacientes menores de cinco años y las personas cuya ocupación generó dificultades para portar la grabadora. El dispositivo fue instalado por personal entrenado y la interpretación y lectura fueron llevadas a cabo por el servicio de electrofisiología de la Institución.

### Evaluación por electrocardiograma de señales promediadas

Se practicó en 85 pacientes (88.5%) un electrocardiograma de señales promediadas buscando la presencia de potenciales tardíos anormales. Se utilizó un equipo Mac Vu Marquette Electronics (Milwaukee WI, USA). Los criterios de normalidad fueron (20):

1. Duración del QRS menor de 120 mseg.
2. Señales de alta frecuencia, baja amplitud (AFBA) menores de 38  $\mu$ V.
3. Duración del QRS terminal mayor de 20 mseg.

### Evaluación genética y molecular

Se consideró paciente mutado aquel cuyo análisis de ADN resultó positivo para la mutación. Los pacientes normales fueron aquellos en los cuales el análisis molecular demostró un resultado negativo. Entre los pacientes vivos a quienes no se les tomó muestra (por incumplimiento de los pacientes), se consideraron tres subgrupos: a) Portadores obligados (aquellos con hijo(s) mutados); b) Probablemente normales (hijos de padres sin la muta-

ción) y c) Los indeterminados (en los que fue imposible deducir el estado genético) (21).

El grupo de los pacientes muertos se clasificó como: portadores obligados (aquellos con hijo(s) mutados); probablemente mutados (aquellos que murieron súbitamente a edades tempranas -menores de 40 años- y tenían familiares mutados en primer grado); probablemente normales (hijos de padres sin la mutación) e indeterminados (en los que fue imposible deducir el estado genético) (21).

### Descripción estadística

Los datos fueron manejados en la base de datos EPI INFO 6.01. La descripción de los resultados se realizó con medidas de tendencia central y descripciones porcentuales. Se utilizó el índice de Kappa para determinar concordancia entre exámenes diagnósticos y la presencia de la mutación.

## Resultados

### Aspectos generales

Se determinaron las características fenotípicas y genotípicas de 144 pacientes pertenecientes a una familia, distribuidos en cinco generaciones (Gráfico 1).

### Estudio retrospectivo

Se estudiaron 30 individuos fallecidos (20.83% de 144) (Gráfico 2). Trece (43.33%) murieron súbitamente entre 14 y 40 años, con una media  $25.15 \pm 8.04$  años. La relación hombre: mujer fue 5.5: 1 (11 hombres y 2 mujeres) (Gráfico 3). De los 17 individuos (56.67%) restantes, uno murió por infarto agudo de miocardio, dos

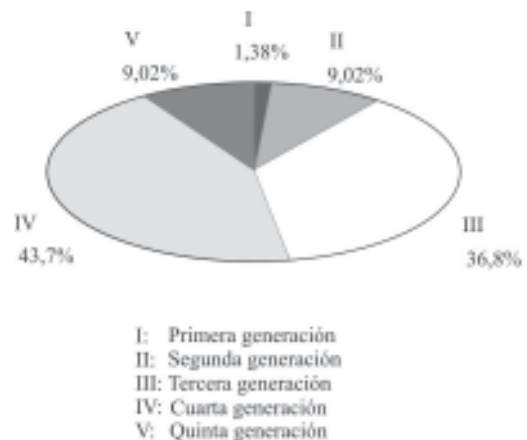


Gráfico 1. Distribución total.

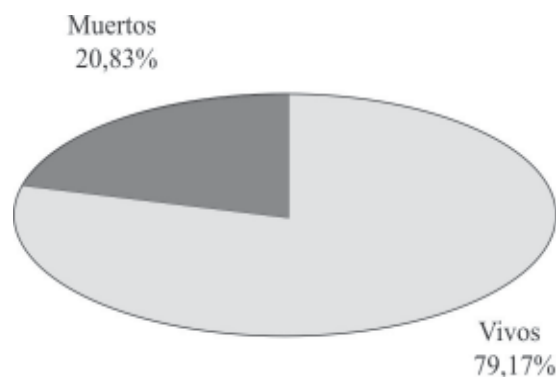


Gráfico 2. Mortalidad general.



Gráfico 3. Porcentaje de muerte súbita según género.

por falla cardíaca y catorce por causas no cardíacas (tumor cerebral, lupus eritematoso sistémico, púrpura, homicidio, suicidio, etc).

De los 13 individuos que murieron súbitamente, seis presentaron muerte súbita (20%) como primera y única manifestación de la enfermedad. Entre estos individuos muertos súbitamente se encontró, por interrogatorio a los familiares vivos, que la disnea se presentó en cinco de ellos (38.46%); la angina de pecho en cuatro (30.77%); palpitaciones en cuatro (30.77%); síncope en tres (23.08%) y ninguno presentó síntomas de insuficiencia cardíaca derecha.

Al momento de presentarse el episodio de muerte súbita dos individuos estaban en reposo (15.38%), seis (46.15%) realizaban actividad física moderada y cinco (38.46%) actividad física intensa.

La combinación más común de síntomas en este grupo fue disnea y angina, que se presentaron en cuatro pacientes (30.77%). Las características clínicas de los pacientes fallecidos súbitamente se agrupan en la Tabla 2.

**Tabla 2**  
**CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES FALLECIDOS SUBITAMENTE**

Edad	Disnea	Angina	Síncope	Palpitaciones	Act. física	Total
17	-	-	-	-	Moderada	0
40	+G 4	+ G 2	+	+	Moderada	4
40	-	-	-	-	Reposo	0
21	-	-	-	-	Intensa	0
22	+ G 1	-	-	+	Intensa	2
18	-	-	-	+	Intensa	1
33	+ G 4	+ G 3	+	+	Reposo	4
25	-	-	-	-	Intensa	0
30	-	-	+	-	Moderada	1
20	-	-	-	-	Moderada	0
18	-	-	-	-	Moderada	0
22	+ G 1	+ G 1	-	-	Intensa	2
21	+ G 1	+ G 2	-	-	Intensa	2
Total	5	4	3	4	R:1, M:6, I:6	...

Disnea: Grado (G): 1= leve, 2= moderada, 3= severa, 4= en reposo

Angina: Grado (G): Se utilizó la clasificación de la NYHA.

Act. física: actividad física en el momento de la muerte.

Reposo (R): individuo en estado basal.

Moderado (M): individuo que se encontraba haciendo algún tipo de ejercicio físico.

Intensa (I): individuo que se encontraba haciendo ejercicio físico competitivo.

## Estudio prospectivo

De los pacientes vivos (114) se estudiaron 96 (84%) que corresponde al 67% de toda la familia (144). Ningún paciente falleció durante el tiempo que duró la investigación.

En el 84.4% (81) de los pacientes se realizaron todos los exámenes y en el 93.8% (90) se realizaron los parámetros fundamentales para diagnosticar la enfermedad (historia clínica, examen físico, electrocardiograma, ecocardiograma y muestra sanguínea). El total de mujeres fue 45 (47%) y de hombres 51 (53%).

La distribución por edad y sexo puede observarse en la Tabla 3. La media fue de  $26.06 \pm 18.68$ . La edad mínima fue de cero años y la máxima de 79.

## Hallazgos genéticos y moleculares

De los 114 pacientes vivos se les tomó muestra de sangre a 96 (84.21%), encontrándose catorce pacientes mutados (15.6%) de los cuales siete fueron mujeres y siete fueron hombres con edades entre los cinco y 53 años.

**Tabla 3**  
**DISTRIBUCION POR RANGO DE EDADES Y GENERO**

Rango de Edades	F	M	Total	Porcentaje
0-10	12	14	26	27.1
11-20	8	10	18	18.8
21-30	7	9	16	16.7
31-40	7	7	14	14.6
41-50	4	8	12	12.5
51-60	4	1	5	5.2
> 60	3	2	5	5.2
Total	45	51	96	100

La mutación encontrada fue la Asp 190 Gly, la cual es puntual. Está ubicada en el cromosoma 19 q13.4, en el gen de la Troponina I (exón 8) (Figura 2). Esta mutación no interrumpe el marco de lectura. Esta mínima modificación implica un cambio de carga en los aminoácidos, puesto que a un pH fisiológico el ácido aspártico posee una carga negativa en su radical carboxilo y la glicina es completamente neutra.

Entre los 18 individuos vivos a quienes no se les tomó muestra (15.79%) se dedujo el estado genético en ocho, detectándose un paciente como portador obligado. Los otros siete se consideraron como probablemente normales. Finalmente quedaron diez individuos vivos, a quienes no se les pudo deducir el estado genético.

En el grupo de los 30 individuos muertos se determinó el patrón de herencia. En 20 pacientes se dedujo el estado genético. Siete se consideraron como portadores obligados; once estaban posiblemente mutados y dos se clasificaron como probablemente normales. A los diez individuos restantes no se les pudo determinar el estado genético.

### Hallazgos clínicos

Entre los pacientes mutados se encontraron los siguientes síntomas: disnea, ortopnea, angina de pecho y palpitaciones. No se presentó síncope. Para un análisis más detallado ver la Tabla 4.

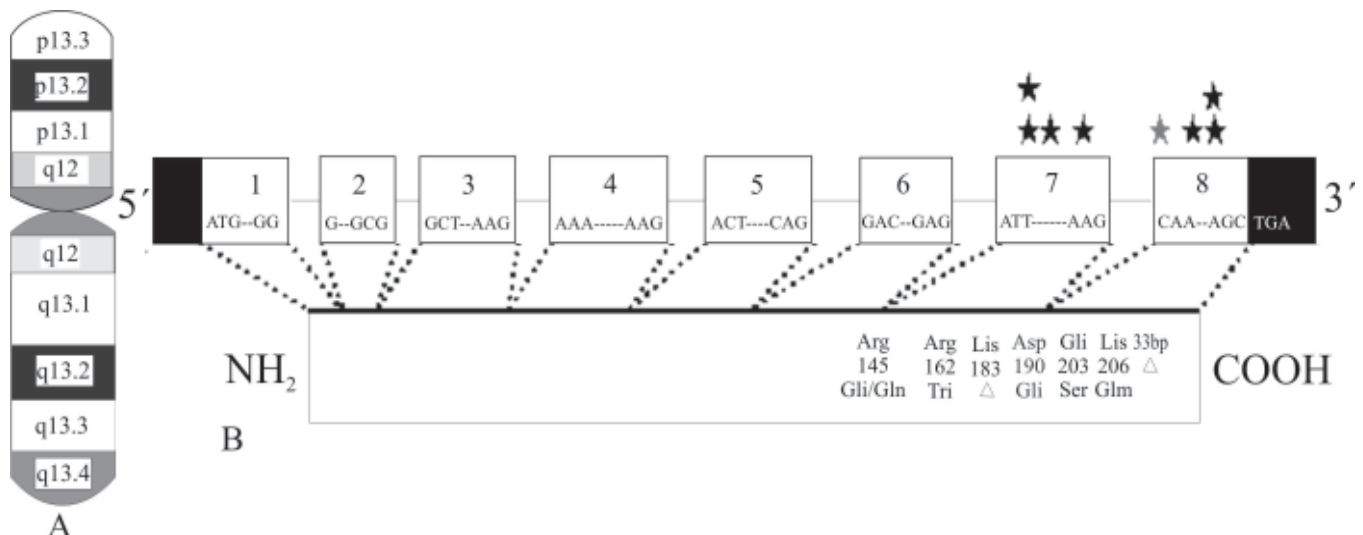
La disnea fue el hallazgo más común encontrándose en 13 de los pacientes mutados. Al ser analizado este síntoma según el índice de Kappa se halló una concordancia de 0.808. El segundo síntoma más frecuente fueron las palpitaciones con una concordancia de 0.612. La ortopnea, la angina y el síncope tuvieron una concordancia menor del 0.350.

### Hallazgos electrocardiográficos (EKG)

Al aplicar los criterios ya descritos (Tabla 1), se diagnosticaron trece pacientes. Todos ellos tenían la mutación. De los 14 pacientes mutados el único paciente que no presentó los cambios electrocardiográficos fue un menor de 10 años. Por lo anterior la penetrancia del EKG en los individuos mayores de 10 años fue del 100% y la concordancia fue de 1.0 (Tabla 5).

De 92 electrocardiogramas se encontraron 89 pacientes en ritmo sinusal y tres con ritmo del tejido de la unión; de estos últimos ninguno mutado y todos eran individuos jóvenes. En 24 individuos (26.09%) se documentó bradicardia sinusal, de los cuales cinco manifestaron la mutación.

Los hallazgos electrocardiográficos más importantes en los individuos mutados fueron: onda Q patológica en diez pacientes, trastornos de la repolarización de la pared inferior en seis, y cambios significativos en el segmento ST-T en



**Figura 2.** A: Cromosoma 19. B: Gen de la Troponina I (TNNI3) (1, 5, 8).

**Tabla 4**  
**HALLAZGOS CLINICOS EN LOS PACIENTES AFECTADOS**

Pedigrí	Sexo	Edad	Disnea	Ortopnea	Angina	Síncope	Palpitaciones	Total
IV 6	F	26	+ G1	+	-	-	+	3
III 11	F	53	+ G2	-	+ G1	-	-	2
III 13	M	49	+ G3	-	+ G1	-	+	3
IV 20	M	25	+ G2	-	+ G2	-	+	3
IV 22	F	17	-	-	-	-	-	0
III 24	F	49	+ G3	-	-	-	+	2
IV 35	F	16	+ G3	-	-	-	-	1
III 29	M	41	+ G1	-	-	-	-	1
III 33	M	33	+ G3	-	+ G2	-	+	3
III 34	F	38	+ G4	+	+ G2	-	+	4
IV 44	M	12	+ G3	-	-	-	+	2
III 49	M	37	+ G3	+	+ G2	-	+	4
IV 55	M	13	+ G1	-	+ G1	-	+	3
IV 57	F	5	+ G1	+	-	-	+	3
Totales	-----	-----	13	4	7	0	10	-----

F: femenino

M: masculino

Disnea:

Grado (G): 1= Leve, 2= Moderada, 3= Severa, 4= En reposo

Angina

Grado (G): Se utilizó la Clasificación de la NYHA.

+: positivo

-: negativo

Sin disnea: 1/14 (7.14%)

Disnea grado 1: 4/14 (28.57%)  
 grado 2: 2/14 (14.28%)  
 grado 3: 6/14 (42.85%)  
 grado 4: 1/14 (7.14%)

Sin Angina: 7/14 (50%)

Angina grado 1: 3/14 (21.42%)  
 grado 2: 4/14 (28.57%)  
 grado 3: 0/14  
 grado 4: 0/14

Mujeres 7/14 (50%)

Hombres 7/14 (50%)

once (Tabla 6). No se observó ninguna arritmia en los electrocardiogramas de 12 derivaciones.

### Hallazgos ecocardiográficos

De 92 ecocardiografías realizadas once presentaron diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica según los criterios de Tabla 1. De estos 11, diez presentaron la mutación. El paciente con criterios ecocardiográficos y ausencia de mutación tenía de base una hipertensión arterial esencial de larga evolución con cardiopatía hipertrófica hipertensiva al ecocardiograma. Al determinar la concordancia Kappa se halló un valor de 0.843.

Se encontraron tres pacientes con la mutación que no cumplieron con todos los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de la CHF, de los cuales uno era menor de 10 años y los otros dos eran de sexo femenino. Se encontró hipertrofia septal asimétrica en

**Tabla 5**  
**PRESENCIA DE MUTACIÓN Y DIAGNÓSTICO POR ECOCARDIOGRAMA Y ELECTROCARDIOGRAMA**

Generación	Mutación	Sexo	Dx por ECO	Dx por EKG
IV-6	+	F	...	+
III-11	+	F	+	+
III-13	+	M	+	+
IV-20	+	M	+	+
IV-22	+	F	-	+
II-24	+	F	+	+
IV-35	+	F	-	+
III-29	+	M	+	+
III-33	+	M	+	+
III-34	+	F	+	+
IV-44	+	M	+	+
III-49	+	M	+	+
IV-55	+	M	+	+
IV-57	+	F	-	-
II-7*	-	F	+	-
Total	14		11	13

Dx por ECO: diagnóstico por ecocardiografía

Dx por EKG: diagnóstico por electrocardiografía

F: femenino; M: masculino

+: Positivo

-: Negativo

... : Indeterminado (no colaboró)

\* Paciente con HTA crónica



**Tabla 6**  
**HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS Y ELECTROCARDIOGRAFICOS EN LOS INDIVIDUOS AFECTADOS**

Pedigrí	Sexo	Edad	Hallazgos ecocardiográficos								Hallazgos electrocardiográficos						
			Septum mm	PPVI mm	Septum/PPVI	VID mm	FA% %	RHVI	MGP	FE% %	Ritmo	Q	SVI mV	RV5 mV	RV6 mV	SVI +RV5	ST
IV 6F	26	...	...	...	...	...	...	...	...	...	Sinusal	+	4	28	24	32	+
III 11	F	53	10	12	0.83	54	30	PLA	13	60	Sinusal	+	20	14	12	34	+
III 13	M	49	15	11	1.36	51	35	Todo	16	60	Sinusal	-	7	15	11	22	+
IV 20	M	25	8	14	0.57	49	35	PLMS	16	60	Sinusal	+	5	13	9	18	+
IV 22	F	17	11	9	1.22	43	40	...	...	65	Sinusal	+	7	7	7	14	-
III 24	F	49	13	11	1.18	40	28	S	13	48	Sinusal	+	0	17	15	17	+
IV 35	F	16	11	7	1.57	35	46	-	12	60	Sinusal	+	5	8	9	13	-
III 29	M	41	12	14	0.85	52	30	PLM	15	50	Sinusal	+	4	27	17	31	+
III 33	M	33	10	14	1.07	40	33	PLM	15	55	Sinusal	-	5	10	6	15	+
III 34	F	38	12	14	0.86	40	30	S	14	48	Sinusal	+	5	9	9	14	+
IV 44	M	12	9	9	1	34	41	-	9	60	Sinusal	-	2	12	12	14	+
III 49	M	37	10	10	1	49	29	PLM	15	50	Sinusal	+	11	45	24	56	+
IV 55	M	13	10	10	1	47	38	-	10	60	Sinusal	+	17	44	31	61	+
IV 57	F	5	5	5	1	37	38	-	5	60	Sinusal	-	13	26	18i	39	-

PPVI : pared posterior del ventrículo izquierdo  
VID : ventrículo izquierdo en diástole  
FA : fracción de acortamiento  
RHVI : región de la hipertrofia ventricular izquierda  
FE : fracción de eyección  
MGP : máximo grosor de pared  
Q : Q patológica  
ST : alteraciones en el segmento ST T

PLA : pared libre en el ápex  
PLMS : pared libre, músculos papilares y septum  
S : septum  
PLM : pared libre, músculos papilares  
+ : hallazgo presente  
- : hallazgo ausente  
... : hallazgo indeterminado

siete de los pacientes mutados (53.8%) e hipertrofia concéntrica en tres de esos pacientes (23.7%). No se encontró disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión menor del 45%) en los pacientes estudiados. El máximo grosor de la pared posterior fue de 16 mm en dos pacientes y el máximo grosor del septum fue de 15 mm en un paciente (Tabla 6).

### Crterios combinados (ecocardiografía y electrocardiografía)

De los 14 individuos mutados, diez tuvieron diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica por criterios combinados de electrocardiografía y ecocardiografía De los cuatro individuos sin criterios combinados positivos, uno no colaboró para realizarse el ecocardiograma y cumplía con los criterios EKG mayores, otro individuo no cumplió con los criterios ecocardiográficos ni electrocardiográficos (menor de 10 años, de sexo femenino) y los otros dos individuos cumplían con los criterios EKG y no cumplieron con todos los criterios ecocardiográficos (ambos de sexo femenino). De los 14 individuos mutados, trece cumplieron al menos con EKG o ecocardiograma positivo (Tabla 5).

Los pacientes mutados presentaron una serie de variables ecocardiográficas y electrocardiográficas ne-

cesarias para el diagnóstico de la enfermedad, presentes en la Tabla 6.

### Electrocardiograma de señales promediadas

De 85 individuos estudiados, sesenta no presentaron ningún criterio positivo en el EKG de señales promediadas. De estos 60 nueve presentaron la mutación. Diecisiete, presentaron como mínimo dos criterios positivos, entre ellos sólo un paciente presentaba la mutación. Por último nueve individuos presentaron los tres criterios positivos de los cuales cuatro presentaron la mutación. La forma como se comportó cada criterio de manera independiente se puede observar en la Tabla 7.

### Monitoreo Holter

De los pacientes estudiados, 38 presentaron más de 10 CVP (complejos ventriculares prematuros) por hora; de los cuales siete tenían diagnóstico positivo por exámenes no invasivos (dos hombres y cinco mujeres) y de éstos, seis presentaron la mutación.

Treinta y siete pacientes presentaron más de 10 CSP (complejos supraventriculares prematuros), de los cuales siete presentaron la mutación (cuatro hombres y tres mujeres). De estos siete, cinco presentaron diagnóstico positivo

**Tabla 7**  
**COMPORTAMIENTO DE POTENCIALES TARDIOS SEGUN MUTACION Y SEXO**

Criterio de potenciales tardíos		Numero de pacientes			Mutación positiva			Mutación negativa		
		T	M	H	T	M	H	T	M	H
Duración del QRS > 120 mseg	+	13	5	8	5	3	2	8	2	6
	-	72	35	37	8	3	5	64	32	32
Señales AFBA > 38 iV	+	20	8	12	4	2	2	16	6	10
	-	65	32	33	9	4	5	56	28	28
Duración del QRS terminal < 20 mseg	+	18	7	11	4	2	2	14	5	9
	-	67	33	34	9	4	5	58	29	29

T: total M: mujeres H: hombres +: criterio presente -: criterio ausente

por exámenes no invasivos. En ningún paciente se documentó taquicardia ventricular sostenida ni no sostenida.

### Sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía y electrocardiografía

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para el electrocardiograma y ecocardiograma, tomando como referencia la presencia de la mutación (enfermos reales). También se hicieron estos cálculos para la combinación de los dos exámenes (Tabla 8). Para poder hacer las respectivas comparaciones se excluyó al paciente menor de 10 años.

### Discusión

Esta es la primera descripción clínica, genética y molecular de una mutación en individuos latinoamericanos con cardiomiopatía hipertrofica familiar. Dicha mutación es la Asp 190 Gly, ubicada en el gen de la troponina I (TNNI3), cromosoma 19q13.4. A nivel mundial, es la primera descripción de una mutación en este codón. Esta mutación es la responsable del patrón fenotípico en la familia evaluada.

La familia estudiada presentó una marcada diversidad en la expresividad de la enfermedad tanto en el aspecto clínico como electrocardiográfico y ecocardiográfico. La expresividad clínica varió desde pacientes totalmente asintomáticos hasta pacientes con

síntomas severos (disnea) o muerte súbita. Las alteraciones electrocardiográficas incluyeron desde EKG normales hasta EKG con alteraciones severas (ondas Q patológicas, aumento del voltaje y trastorno de repolarización). Además, se hallaron desde ecocardiogramas normales hasta ecocardiogramas francamente patológicos por hipertrofia septal asimétrica o concéntrica. La edad de presentación de la mutación fue entre los 12 y los 49 años. Los datos anteriores son similares a los resultados reportados en estudios previos para individuos con CHF de origen en otro tipo de mutación (14, 22, 23-6).

De los trece pacientes mutados mayores de 10 años que presentaron manifestaciones clínicas, siete iniciaron síntomas clásicos de la enfermedad (disnea y palpitaciones) antes de los 30 años. Los otros seis iniciaron síntomas antes de los 45 años. Esto coincide con el resultado de otras investigaciones en CHF en donde se reporta el inicio de los síntomas mencionados a edades tempranas (3, 14, 19, 22).

En los hallazgos clínicos se encontró la disnea como el marcador más común entre los pacientes vivos con la mutación presente (92.85%). En los estudios de Posen y colaboradores y Hwang y colaboradores se reportó la disnea como el síntoma clínico más común en los pacientes con CHF de origen en mutaciones de la cadena pesada de beta-miosina (14, 19, 22).

**Tabla 8**  
**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PARA LOS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS: ECOCARDIOGRAMA Y ELECTROCARDIOGRAMA**

Parámetros	Pacientes totales	Pacientes > 10 años	Sensibilidad %	Especificidad %	VP(+) %	VP(-) %
EKG	92	68	100	100	100	100
ECO	92	68	83.33	98.21	90.2	96.49
Criterios Combinados	90	67	83.33	98.18	83.3	100

VP (+): valor predictivo positivo VP (-): valor predictivo negativo

Nota: La sensibilidad, especificidad, el VP(+) y el VP(-) se calcularon para los individuos mayores de 10 años.

En otras series, la presencia de angina ha sido reportada hasta en el 75% de los individuos afectados (24); en este estudio se encontró en el 50% (7 de 14) de los pacientes mutados.

De los trece pacientes mutados mayores de 10 años a quienes se les realizó ecocardiografía, diez cumplieron con los criterios diagnósticos. Esto se traduce en una penetrancia del 77% (concordancia Kappa de 0.843), una sensibilidad del 83.33%, una especificidad del 98.21%, un valor predictivo positivo (VPP) del 90.2% y un valor predictivo negativo (VPN) del 96.49%. El estudio de Kokado y colaboradores, deleción Lys183 en el gen TNNI3, reportó una penetrancia del 88% por ecocardiografía en individuos mayores de 20 años (5). La sensibilidad reportada en la literatura médica para otro tipo de mutaciones es un poco menor (71%) que la encontrada en el presente estudio (5, 16).

Entre los pacientes afectados y diagnosticados por ecocardiografía los hallazgos más frecuentes fueron: hipertrofia septal asimétrica en el 53.8% (siete pacientes) e hipertrofia concéntrica en el 23% (tres pacientes). Hallazgos similares a los reportados en mutaciones en el mismo exón (5).

El electrocardiograma es ampliamente aceptado en la literatura como el examen más útil para el diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica familiar (6, 19). En este estudio se encontró que en los pacientes mutados mayores de 10 años el EKG tiene una penetrancia, una sensibilidad, una especificidad, un VPP y un VPN del 100%. La concordancia Kappa entre el EKG y el diagnóstico molecular fue de 1.0. Más aún, en esta familia se hallaron dos pacientes que no cumplieron con todos los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica familiar (CHF) y sí cumplieron con los criterios electrocardiográficos. En el estudio de Kokado y colaboradores la penetrancia reportada del EKG para la mutación Lys 183 deleción, fue del 96% (5). Una probable explicación para la diferencia de la penetrancia electrocardiográfica entre nuestro estudio y los demás es el hecho de que en los otros estudios no se aplicaron de manera tan estricta los criterios sugeridos por McKenna (19).

La combinación de los criterios electrocardiográficos y ecocardiográficos en los pacientes con la mutación, mayores de 10 años, tuvo una sensibilidad del 83.33%, una especificidad del 98.18%, un VPP del 83.3% y un VPN del 100%. La concordancia Kappa fue del 0.951. No se encontró en la literatura un estudio sobre el gen de la troponina I que permitiera comparar los criterios combinados.

Son pocos los datos que existen en la literatura acerca del valor del electrocardiograma de señales promediadas en los pacientes con CHF. Es bien conocida la correlación que existe entre los pacientes con potenciales tardíos positivos y la presencia de taquicardia ventricular sostenida (TVS). Hasta el momento no se ha demostrado que exista una correlación entre los potenciales tardíos y el riesgo de muerte súbita en los pacientes con CHF (17, 20). En este estudio se halló que el 41.7% de los pacientes mutados mayores de 10 años presentó al menos dos de los tres criterios para la presencia de potenciales tardíos anormales. En los pacientes vivos estudiados aún no se han presentado episodios de muerte súbita. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes podría mostrar la presencia o ausencia de asociación de los potenciales tardíos con muerte súbita en esta familia.

El análisis del monitoreo Holter de los pacientes estudiados no mostró una relación clara con la presencia de arritmias supraventriculares, complejos ventriculares prematuros, pares, o episodios de taquicardia ventricular no sostenida o sostenida ni con alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los pacientes mutados.

### **Análisis retrospectivo**

En este estudio se encontró que la mortalidad general en la familia evaluada fue del 20.83% (30 individuos muertos antes del inicio de la investigación). La mortalidad específica para muerte súbita fue del 9.03% (13/144), dato que contrasta con los reportes en la población mundial con cardiomiopatía hipertrófica, los cuales varían entre 2%-4% en pacientes adultos y 4%-6% en niños (3, 9, 25, 26). Los valores obtenidos están en un rango mucho mayor, lo cual sugiere un comportamiento agresivo de la enfermedad en el grupo estudiado.

De los pacientes fallecidos súbitamente, el 84.61% (11 de 13) murió mientras realizaba actividad física moderada a intensa, hecho que contrasta con lo descrito en la literatura, donde se ha reportado que hasta el 40% de las muertes súbitas ocurren después de esfuerzos físicos moderados e intensos (3, 4, 6, 17, 19, 23, 27, 28). Estos resultados resaltan la importancia de las instrucciones sobre el ejercicio en los pacientes con CHF.

Se realizó una evaluación de cada factor implicado en la muerte súbita de los individuos fallecidos. Se encontró la disnea como el primer síntoma en el 93% (13 de 14) de

los individuos. La literatura informa cifras del 40% (4, 6, 19, 23, 24, 27). La explicación más probable de esta diferencia radica en que la mutación ASP-190-Gli se encuentra en el dominio carboxi-terminal, lo cual causa una alteración en la regulación del calcio con compromiso tanto sobre la contracción como la relajación muscular. En los otros tipos de mutaciones el compromiso es predominantemente sobre la contracción lo cual podría explicar el hecho de que la disnea no sea el síntoma predominante en ellos. El síncope clásicamente ha sido catalogado como un predictor importante de muerte súbita (3, 4, 6, 17, 19, 23, 27, 28); en este estudio se observó en un 21.4% (3 de 14) de los pacientes.

Entre los pacientes muertos súbitamente la combinación de síntomas más común fue disnea y angina presentándose en cuatro pacientes (30%). Esta combinación de síntomas ha sido frecuentemente reportada en estudios previos (3, 4, 6, 17, 19, 23, 27, 28).

Los factores de riesgo para muerte súbita cardíaca aceptados mundialmente son: taquicardia ventricular no sostenida y respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio (3, 7, 14, 19, 29). Estos parámetros no se evaluaron en este estudio debido a la imposibilidad de obtener dicha información de los individuos fallecidos.

## Conclusiones

Este es el primer reporte a nivel mundial de una nueva mutación en una familia colombiana con cardiomiopatía hipertrófica, la Aspártico 190 Glicina, en el gen de la TNNI3 que codifica la forma cardíaca de la troponina I. Esta mutación es causante de un patrón hipertrófico de cardiomiopatía que se hereda de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. Dicha mutación produce una cardiomiopatía hipertrófica que se caracteriza por un comportamiento clínico agresivo y que incluyó pacientes en los cuales la muerte súbita fue la primera y única manifestación de la enfermedad. Los hallazgos clínicos más importantes fueron la disnea y la muerte súbita a edad temprana.

Para esta nueva mutación, el uso de los criterios electrocardiográficos propuestos por McKenna fue la prueba diagnóstica de mayor penetrancia, concordancia, sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo. La ecocardiografía fue el segundo examen más útil en el diagnóstico de la enfermedad.

## Anexos

### Anexo 1. Cuestionario para individuos vivos

#### DATOS PERSONALES

- ✓ No. de identificación \_\_\_\_\_
- ✓ Sexo: Masculino  Femenino  Edad: \_\_\_\_\_ años cumplidos
- ✓ Grado de consanguinidad más cercano con enfermedad: I  II  III  IV

#### DATOS CLÍNICOS

- ✓ Disnea (2) Si  No  Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- 1. Grado I  2. Grado II  3. Grado III  4. Grado IV
- ✓ Ortopnea (3) Si  No  Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- ✓ Angina (4) Si  No  Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- 1. De grandes esfuerzos  2. De medianos esfuerzos
- 3. De pequeños esfuerzos  4. De reposo
- ✓ Fatiga (5) Si  No  Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- ✓ Síncope (6) Si  No  Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- ✓ Palpitaciones (7) Si  No  Edad de inicio \_\_\_\_\_ años

#### EXAMEN FÍSICO

- ✓ Peso \_\_\_\_\_ Kg Talla \_\_\_\_\_ cm
- ✓ Frecuencia cardíaca \_\_\_\_\_ por minuto Frecuencia respiratoria \_\_\_\_\_ /min.
- ✓ Presión arterial sistólica \_\_\_\_\_ mm Hg Presión arterial diastólica \_\_\_\_\_ mm Hg

#### AUSCULTACIÓN

- ✓ Soplo (9) Si  No
- Foco M. Mitral  A. Aórtico  T. Tricuspídeo  P. Pulmonar

#### ELECTROCARDIOGRAMA

- ✓ Hipertrofia ventricular izquierda Si  No
- ✓ Ritmo sinusal Si  No
- ✓ Frecuencia \_\_\_\_\_ lpm Eje \_\_\_\_\_°
- ✓ Ondas R en V5 \_\_\_\_\_ R en DI \_\_\_\_\_ R en V6 \_\_\_\_\_ S en DIII \_\_\_\_\_
- S en V1 \_\_\_\_\_ R en DIII \_\_\_\_\_ S en V2 \_\_\_\_\_ S en DI \_\_\_\_\_
- ✓ Deflexión intrínsecoide V5 \_\_\_\_\_ mseg V6 \_\_\_\_\_ mseg
- ✓ Arritmias Si  No
- ¿Cuál? \_\_\_\_\_

#### HOLTER 24 HORAS

- ✓ Frecuencia cardíaca media \_\_\_\_\_ Mínima \_\_\_\_\_ Máxima \_\_\_\_\_
- ✓ Taquicardia ventricular no sostenida/sostenida Positivo = P Negativo = N
- ¿Cuál? \_\_\_\_\_
- ✓ CVP Si  No  Total de CVP por hora \_\_\_\_\_
- ✓ CSP Si  No  Total de CSP por hora \_\_\_\_\_

#### ELECTROCARDIOGRAMA DE ALTA RESOLUCIÓN

- ✓ Potenciales tardíos (11) Si  No
- Parámetros Duración de los complejos QRS \_\_\_\_\_ mseg
- Señales de AFBA > 40 uV \_\_\_\_\_ uV
- Señal 40 mseg QRS terminal \_\_\_\_\_ mseg

#### ECOCARDIOGRAMA

- ✓ Hipertrofia ventricular izquierda: Si  No
- ✓ Ventrículo izquierdo
- Sístole \_\_\_\_\_ cm Diástole \_\_\_\_\_ cm Septum \_\_\_\_\_ cm
- Pared posterior sístole \_\_\_\_\_ cm Pared posterior diástole \_\_\_\_\_ cm
- Grosor relativo \_\_\_\_\_ cm Fracción de eyección \_\_\_\_\_%
- Fracción de acortamiento \_\_\_\_\_ % Raíz aórtica \_\_\_\_\_ cm
- ✓ Ventrículo derecho \_\_\_\_\_ cm
- ✓ Masa miocárdica \_\_\_\_\_ g Índice de masa miocárdica \_\_\_\_\_ g/m<sup>2</sup>

#### TRATAMIENTO ACTUAL

- ✓ Marcapasos Si  No
- ✓ Farmacológico Si  No
- 1. Amiodarona  2.  $\beta$ -bloqueadores  3. Calcio antagonistas
- ✓ Cardiodesfibrilador Si  No

#### FACTORES DE RIESGO

- ✓ Cigarrillo Si  No  A/P \_\_\_\_\_
- ✓ Diabetes mellitus Si  No  1. Tipo 1  2. Tipo 2
- ✓ Historia de hipertensión arterial Si  No  años de evolución \_\_\_\_\_
- ✓ Dislipidemias Si  No  años de evolución \_\_\_\_\_
- ✓ Infarto previo Si  No  años de evolución \_\_\_\_\_

**Anexo 2. Cuestionario para familiares de individuos fallecidos**

**I Datos de identificación:**

Nombre completo: \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo : \_\_\_\_\_  
 Número de ubicación en pedigrí: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_  
 Fecha de defunción: \_\_\_\_\_

**II Datos clínicos:**

- Disnea: SI \_\_\_ NO \_\_\_ G: 1 2 3 4 Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- Ortopnea: SI \_\_\_ NO \_\_\_ Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- Angina: SI \_\_\_ NO \_\_\_ A. De grandes esfuerzos B. De medianos esfuerzos  
 C. De pequeños esfuerzos D. De reposo Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- Síncope: SI \_\_\_ NO \_\_\_ Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- Palpitaciones SI \_\_\_ NO \_\_\_ Edad de inicio \_\_\_\_\_ años
- Algún otro dato clínico de interés: \_\_\_\_\_

**III Datos al momento de la muerte**

- Circunstancia en la que murió \_\_\_\_\_
- Síntomas previos a la muerte: A. Disnea B. Angina C. Palpitaciones  
 D. Otro ¿Cual? \_\_\_\_\_
- Muerte súbita SI \_\_\_ NO \_\_\_
- Institución donde fue atendido el día de la muerte \_\_\_\_\_
- Institución donde se podrían encontrar datos clínicos o exámenes no invasivos \_\_\_\_\_

**IV Antecedentes clínicos**

- Enfermedades que padecía A. De Origen cardiovascular B: Otra: \_\_\_\_\_ ¿Cual? \_\_\_\_\_
- Tratamiento que recibió: \_\_\_\_\_
- Procedimientos quirúrgicos que se le realizaron al paciente y lugar del procedimiento \_\_\_\_\_
- Historia clínica sugestiva de cardiopatía hipertrófica familiar SI \_\_\_ NO \_\_\_

Fuente de la historia \_\_\_\_\_  
 Confiable: SI \_\_\_ NO \_\_\_

NIVEL DE VALVULA MITRAL \_\_\_\_\_ NIVEL DE MUSCULOS PAPILARES \_\_\_\_\_ APEX \_\_\_\_\_

PATRON DE HIPERTROFIA \_\_\_\_\_

A. SEPTAL ASIMETRICO \_\_\_ B. CONCENTRICO \_\_\_ C. DISTAL \_\_\_ D. EXCENTRICO \_\_\_

GROSOR DE PARED VENTRICULAR DERECHA (mm) \_\_\_\_\_ TURBULENCIA INTERVENTRICULAR \_\_\_\_\_

HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHA SÍ \_\_\_ NO \_\_\_

Cavidad VD \_\_\_\_\_ Turbulencia SI/NO \_\_\_\_\_ 1 - 4

Eje largo _____	Distal VI _____	Insuf mitral _____
Entrada Vdcho _____	Medio cavidad VI _____	Insuf tricuspídea _____
Salida Vdcho _____	Tracto de salida VI _____	Insuf aórtica _____
Subcostal _____	Tracto de salida VD _____	Insuf pulmonar _____

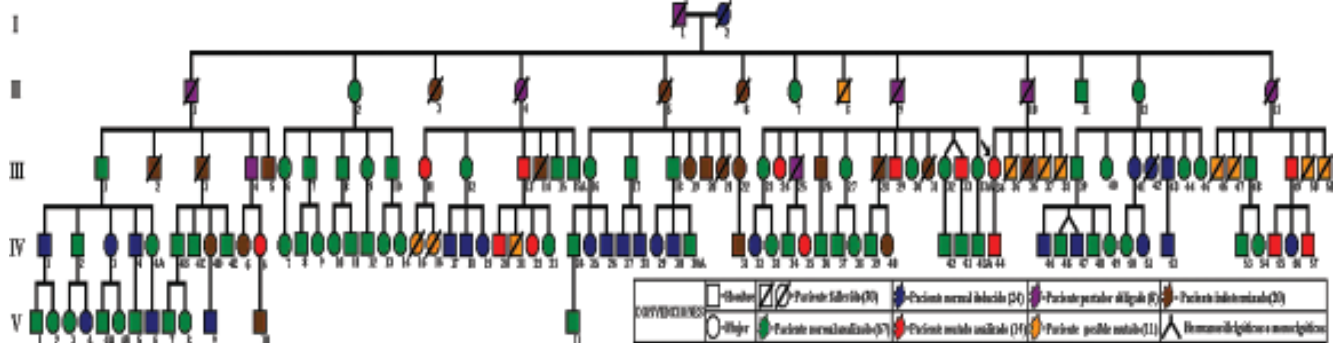
**MEDIDAS DOPPLER**

Tracto salida VI _____	Flujo mitral E/A _____
Gradiente pico _____	de relajación isovol _____
Tracto de salida VD _____	Desaceleración onda E _____
Flujo aórtico _____	Duración onda E/A _____

**Flujo de venas pulmonares:**

Pico sistólico (cm/sg): \_\_\_\_\_ Pico diastólico (cm/sg): \_\_\_\_\_  
 Pico A retrograda (cm/sg) \_\_\_\_\_ Duración A retro (mseg) \_\_\_\_\_  
 T de relajación isovol \_\_\_\_\_

**Anexo 3. Pedigrí**



**Anexo 4. Protocolo ecocardiográfico de cardiopatía hipertrófica familiar**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ No.DEHISTORIA: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_ No.DE CINTA \_\_\_\_\_ POSICIÓN \_\_\_\_\_

FC: \_\_\_ lpm Aorta \_\_\_\_\_ Diam Diast VI \_\_\_ mm  
 Ritmo: RS \_\_\_ FA \_\_\_ MARCAPASO \_\_\_  
 Talla: \_\_\_ m A. Izda. \_\_\_\_\_ Diam Sist VI \_\_\_ mm  
 Peso: \_\_\_ Kg

Cierre mediosistólico válvula aórtica SÍ \_\_\_ NO \_\_\_

SAM: NO \_\_\_ INCOMPLETO \_\_\_ COMPLETO \_\_\_

GROSOR VENTRÍCULO IZQUIERDO (mm)



**Bibliografía**

- Bonne G, Carrier L, Richard P, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circulation Research* 1998; 83: 580- 93.
- Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, et al. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995; 91: 532-40.
- Spirito P, Seidman C, McKenna W, et al. The Management of Hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1997; 336: 775- 85.
- McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, et al. Prognosis in HCM: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 531-38.
- Kokado H, Shimisu M, Yoshio H, et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys 183 deletion mutation in the cardiac troponin I. *Circulation* 2000;102: 663-9.
- Basilo E, Monterola F, Ballester M, et al. Guías Prácticas de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 360-93.
- Kimura A, Harada H, Park Je, et al. Mutations in the Cardiac Troponin I Gene Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997;16: 379-82.
- Morner S, Richard P, Kazzan E, et al. Deletion in the Cardiac Troponin I Gene a Family from Northern Sweden With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cell Cardiol* 2000;32: 521-25.
- Marian A, Roberts R, Recent Advances in the Molecular Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92: 1336-47.

10. Rethinasamy P, Muthuchamy M, Hewett T, et al. Molecular and Physiological Effects of Tropomyosin Ablation in the Mouse. *Circulation Research* 1998 ; 82: 116- 123.
11. Davies M and McKenna W. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Introduction to Pathology and Pathogenesis. *Br Heart* 1994; s2-s3
12. National Institute of Health. Gene Card: 191044 Troponin I, Cardiac; TNNI3, Se consigue en <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?1910444>
13. Huang X, Pi Y, Lee KJ, et al. Cardiac Troponin I Gene Knockout: A Mouse Model of Myocardial Troponin I Deficiency. *Circulation Research*. 1999; 84: 1-8.
14. Posen B.M, Moolman J.C, Corfield V, et al. Clinical and Prognostic Evaluation of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy in Two South African Families With Different Cardiac B- Myosin Heavy Chain Gene Mutations. *Br Heart J* 1995; 74: 40-46.
15. Candell J, Romero G, Galve E, et al. Valor del Ecocardiograma- Doppler en el Pronóstico y en el Seguimiento de la Miocardiopatía Hipertrofica, *Rev Esp Cardiol* 2000; 54: 7-15.
16. Maron B, Gardin J, Flack J, et al. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *Circulation* 1995, 92: 785-89.
17. McKenna W and Monserrat L. Identificación y Tratamiento de los Pacientes con Miocardiopatía Hipertrofica y Riesgo de Muerte Súbita. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53: 123-30.
18. Maron BJ, Cecchi F, McKenna W. Risk Factor and Stratification for Sudden Cardiac Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Br Heart* 1994; 72:s13 - s18.
19. McKenna W, Spirito P, Desnos M, et al. Experience from Clinical Genetics in Hypertrophic Cardiomyopathy: Proposal For New Diagnostic Criteria In Adult Members of Affected Families. *Heart* 1997; 77: 130-132.
20. Kjellgren O, Gomes A. Current Usefulness of the Signal Average Electrocardiogram. *Current Problems in cardiology* 1993; 6: 361- 420.
21. Klug W, Cumming M. Genética Mendeliana. En: *Conceptos de Genética*. Prentice Hall, Iberia, Madrid 1999:52-71.
22. Hwang T, Lee W, Kimura A, et al. Early Expression of Malignant Phenotype of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy Associated With a Gly716Arg Myosin Heavy Chain Mutation in a Korean family. *Am J Cardiol*. 1998, 82: 1509-13.
23. Fananapazir L, Chang A, Epstein S, et al. Prognostic Determinants In HCM. *Circulation* 1992; 86:730 - 39.
24. Wyne J, Braunwald E. The Cardiomyopathies and Myocarditides, En: *Heart disease 5ta edition*, E. Braunwald, editor. Philadelphia, Saunders 1997; 1404- 1463.
25. McKenna W, Camm A. Sudden Death in HCM: Assessment of Patients at High Risk. *Circulation* 1989;80:1489-92.
26. Elliot P, Sharma S, Varnava A, et al. Survival After Cardiac or Sustained Ventricular Tachycardia in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1596-601.
27. Fananapazir L. Advances in Molecular Genetics and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA* 1999;281:1746-52.
28. Spirito P, Rapezzi C, Autore C. Prognosis of Asymptomatic Patients With Hypertrophy Cardiomyopathy and Nonsustained Ventricular Tachycardia. *Circulation*, 1994;90:2743-47.
29. Fananapazir L, Epstein N. Genotype - Phenotype Correlations in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:22-32.