

Cartas al Editor

Factores modificadores del fenotipo en la miocardiopatía hipertrófica**Phenotype-modifying Factors in Hypertrophic Cardiomyopathy****Sr. Editor:**

He leído con gran interés el artículo publicado en la Revista por Pérez-Sánchez et al.¹. En este artículo se pone de manifiesto que la expresión fenotípica de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) no solo depende de factores genéticos necesarios, es decir, la presencia de una mutación patogénica, sino que esta se encuentra modulada por otros factores, entre ellos factores ambientales no genéticos, como se ha señalado en estudios anteriores con gemelos monocigotos afectados de MCH². Sin embargo, las diferencias intrafamiliares observadas en la expresión fenotípica de la MCH no deben considerarse obligatoriamente consecuencia de factores ambientales, tal y como se indica en el artículo.

Hoy sabemos que, si bien pacientes emparentados entre sí o que comparten haplotipos tienen una menor variabilidad genética, como ocurre ante un efecto fundador³, no están exentos de diferencias alélicas en genes reguladores o en genes protectores o facilitadores del fenotipo. De hecho, pese a resultados discordantes en diferentes series publicadas, diferentes polimorfismos del sistema renina-angiotensina-aldosterona se han relacionado con la facilitación de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes afectados de MCH. No obstante, cuando se ha intentado extrapolar los resultados a otras poblaciones u otras mutaciones, los resultados no han sido coincidentes⁴. Ello podría indicar mecanismos patogénicos diferentes para cada tipo de mutación incluso dentro del mismo gen, lo que dificultaría todavía más la interpretación de las variaciones debidas a causas genéticas. La comprensión de la heterogeneidad fenotípica se complica cuando se tiene en cuenta mecanismos epigenéticos que pueden contribuir a la manifestación de la enfermedad. En este punto los propios autores ya manifiestan la limitación que ha supuesto la imposibilidad de valorar la presencia de dobles mutaciones. Pero los condicionantes genéticos no han de limitarse a la presencia de mutaciones patogénicas. De hecho se prevé que, en los años futuros, estudios de asociación del genoma completo, epigenoma o transcriptoma, entre otros, ayudarán a entender la variabilidad intrafamiliar que se deba a factores genéticos.

Los autores concluyen que se diagnostica antes la enfermedad a los varones deportistas y normotensos y que el sexo, la hipertensión arterial y el grado de actividad física no muestran una asociación significativa con la gravedad de la hipertrofia

ventricular izquierda de los portadores de mutaciones causales de MCH. Sin embargo, los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a pacientes con MCH debida a mutaciones en otros genes o incluso otras mutaciones dentro del mismo gen.

Pese a todo lo dicho, hoy la MCH podría considerarse como una enfermedad compleja, como lo son todas las cardiopatías familiares, un área donde se hace esencial el desarrollo de protocolos de actuación^{5,6}. Estudios como los de Pérez-Sánchez et al.¹ nos ayudan a entender mejor la enfermedad y romper mitos acerca de los condicionantes de la enfermedad y ofrecen nuevas perspectivas para la investigación.

Javier Limeres Freire

Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

Correo electrónico: jlimeres@vhebron.net

On-line el 11 de abril de 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Sánchez I, Romero-Puche AJ, García-Molina Sáez E, et al. Factors influencing the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in genetic carriers. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:146-154.
2. Palka P, Lange A, Burstow DJ. Different presentation of hypertrophic cardiomyopathy in monozygotic twins. *Heart.* 2003;89:751.
3. Dingge Y, Pak CS, David KS, Lu Z, Yu LL, Wanling Y. HaploShare: identification of extended haplotypes shared by cases and evaluation against controls. *Genome Biol.* 2015;16:92.
4. Kolder IC, Michels M, Christiaans I, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:1071-1077.
5. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Plan of action for inherited cardiovascular diseases: synthesis of recommendations and action algorithms. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:300-309.
6. Segura-Villalobos F, Hernández-Guerra AI, Wanguemert-Pérez F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy without ventricular hypertrophy: usefulness of genetic and pathological study in preventing sudden death. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:604-606.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.04.009>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.03.014>
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Factores modificadores del fenotipo en la miocardiopatía hipertrófica. Respuesta**Phenotype-modifying Factors in Hypertrophic Cardiomyopathy. Response****Sr. Editor:**

En respuesta al comentario de Limeres Freire¹ en relación con el artículo recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología*, nos gustaría aclarar algunos puntos.

El fenotipo de la miocardiopatía hipertrófica es variable entre individuos que comparten una misma mutación fundadora² o incluso entre gemelos. No solo los factores externos relacionados con el estilo de vida u otras enfermedades como la hipertensión arterial o el ejercicio físico tendrían un impacto en el desarrollo de la enfermedad.

Una de las limitaciones del estudio es el análisis del posible impacto de dobles mutaciones. La prevalencia de dobles mutaciones explicaría, en cualquier caso, variaciones en un pequeño número de pacientes (5-10%)³.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.04.009>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Otros factores genéticos, como los polimorfismos en genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, podrían facilitar el desarrollo de hipertrofia en portadores de mutaciones en genes sarcoméricos⁴. El estudio de estas variantes ha mostrado ciertas discrepancias, por lo que su inclusión en el presente estudio, aunque es de interés, dificultaría el análisis y la extracción de conclusiones.

Se han descrito otros genes, como *FHL1* que rara vez causa solo miocardiopatía hipertrófica, que podrían explicar la diferente expresión entre varones y mujeres⁵.

Otros factores epigenéticos como la metilación o la implicación de microARN podrían modular la expresión del fenotipo. Pero los estudios de este tipo son complejos y requieren muestras de tejido cardíaco de las que no disponemos.

Los resultados de nuestro estudio sobre el impacto del sexo, la hipertensión y la actividad física en la expresión del fenotipo en un sentido amplio deberán confirmarse en otras poblaciones de pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

Inmaculada Pérez-Sánchez^a, María Sabater-Molina^{a,b,*},
Carmen Muñoz-Esparza^c y Juan Ramón Gimeno-Blanes^{a,b,c}

^aUnidad de Cardiopatías Hereditarias, Instituto Médico de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), El Palmar, Murcia, España

^bDepartamento de Medicina Interna, Universidad de Murcia, Murcia, España

^cDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

* Autor para correspondencia:

Correos electrónicos: mariasm79es@hotmail.com, mariasm@um.es (M. Sabater-Molina).

On-line el 1 de mayo de 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Sánchez I, Romero-Puche AJ, García-Molina Sáez E, et al. Factors influencing the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in genetic carriers. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:146-154.
2. Sabater-Molina M, Saura D, García-Molina Sáez E, et al. A novel founder mutation in *MYBPC3*: phenotypic comparison with the most prevalent *MYBPC3* mutation in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:105-114.
3. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet.* 2005;42:e59.
4. Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández Del Rincón JP, Gimeno JR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clin Genet.* 2018;93:3-14.
5. Christodoulou DC, Wakimoto H, Onoue K, et al. 5'RNA-Seq identifies *Fhl1* as a genetic modifier in cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2014;124:1364-1370.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.04.009>
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.