

Editorial

Medicina de precisión aplicada a laminopatías: enseñanzas del registro REDLAMINA



Precision medicine in laminopathies: insights from the REDLAMINA registry

Ramone Eldemire, Matthew R.G. Taylor y Luisa Mestroni*

Division of Cardiology, Cardiovascular Institute and Adult Medical Genetics Program, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 13 de enero de 2021

El gen de la lamina (*LMNA*) es el responsable de la codificación de isoformas de la proteína lamina, que se encuentra prácticamente en todas las células diferenciadas y tiene diversas funciones cruciales, como la de apoyo estructural del núcleo, la regulación génica y la reparación del ADN¹. Las isoformas principales, lamina A y lamina C, se generan a través de un proceso de corte y empalme alternativo y ambas se encuentran en el lado nucleoplásmico de la envoltura nuclear². Las mutaciones del gen *LMNA* se han relacionado con diversos fenotipos clínicamente importantes, incluidos los de enfermedades cardíacas, neuromusculares y metabólicas, así como enfermedades asociadas al envejecimiento³.

Las mutaciones del gen *LMNA* causan aproximadamente un 5% de los casos de miocardiopatía dilatada^{4,5}. Este trastorno se caracteriza por una dilatación progresiva y pérdida de la función sistólica del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos, por causas genéticas o idiopáticas. Las mutaciones del gen *LMNA* dan lugar también a trastornos de la conducción, arritmias auriculares y ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC)⁶. Tiene interés señalar que las complicaciones arritmógenas de las mutaciones del gen *LMNA* suelen preceder a la disfunción sistólica, que tiene una penetrancia casi completa al llegar a la séptima década de la vida⁴. Concretamente, se ha identificado que los pacientes con ciertas características, como son una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45%, taquicardia ventricular no sostenida, sexo masculino, bloqueo auriculoventricular y mutaciones *no-missense* del gen *LMNA* (insdel/truncamientos o mutaciones que afectan al corte y empalme) tienen un riesgo significativamente superior de MSC⁷. La identificación de estos y otros factores de riesgo ha influido en las indicaciones de evaluación para un posible trasplante⁸, así como en las guías para el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI)^{9,10}.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Barriales-Villa et al.¹¹ describen las características clínicas de las laminopatías hereditarias en una cohorte amplia de pacientes de España y reevalúan los criterios de riesgo descritos con anterioridad. El estudio se llevó a cabo mediante la obtención retrospectiva de datos del registro REDLAMINA entre los años 1999 y 2018. La laminopatía cardíaca se definió como un fenotipo patogénico predominantemente cardíaco en individuos portadores, caracterizado por miocardiopatía dilatada, trastorno de la

conducción, arritmia auricular o ventricular o MSC prematura. Se realizaron pruebas genéticas en cada uno de los centros participantes en el registro, siguiendo protocolos individuales y, a continuación, los autores de este estudio dividieron a la población en los grupos de mutaciones *missense* y *no-missense*. Se excluyó a 82 pacientes del registro debido a la falta de seguimiento, edad < 16 en la evaluación inicial, fenotipos predominantes no cardíacos (lipodistrofia, síndrome metabólico, polineuropatías) o variantes que se clasificaron como benignas, no patogénicas o de trascendencia desconocida. Se incluyó en el estudio a un total de 140 pacientes (54 probandos y 86 familiares).

Los autores examinaron los eventos arritmicos mayores (EAM), definidos como una descarga de un DAI o la MSC, y la muerte por insuficiencia cardíaca, definida como un trasplante de corazón o la muerte debida a una insuficiencia cardíaca como objetivos principales. Describen las características clínicas de los hombres y las mujeres del estudio y presentan unos datos de edad, síntomas y comorbilidades como hipertensión, diabetes, dislipemia y alcoholismo estadísticamente similares en los 2 grupos en la evaluación inicial. Tiene interés señalar que se observó que en los hombres había una incidencia significativamente superior de la FEVI < 45% ($p = 0,033$), un mayor volumen telediastólico ventricular izquierdo y una mayor dilatación ventricular izquierda ($p < 0,001$ en ambos casos) en las evaluaciones cuantitativas realizadas con exploraciones de resonancia magnética y ecocardiografía. No hubo diferencias significativas entre varones y mujeres en el realce tardío de gadolinio en la cardiorensonancia magnética ($p = 0,25$), aunque solo se examinó con esta técnica de diagnóstico por la imagen a un 38 y un 36,2%, respectivamente. A pesar de las diferencias en la FEVI y la dilatación, no hubo diferencias significativas en los objetivos principales de EAM o muerte por insuficiencia cardíaca entre varones y mujeres.

El examen de los factores de riesgo clásicos de la MSC respecto al objetivo principal puso de manifiesto aumentos significativos de los EAM en los pacientes con una FEVI < 45% y en los que presentaban una taquicardia ventricular no sostenida. Hubo un aumento significativo de muerte por insuficiencia cardíaca en los pacientes con una FEVI < 45% y en los portadores de variantes *missense* del gen *LMNA*. Es de destacar que no hubo un aumento significativo de los EAM ni de la muerte por insuficiencia cardíaca en los pacientes de sexo masculino que mostraban 1 factor de riesgo independiente. En el estudio se observó también una diferencia sin significación estadística entre las mutaciones *missense* y las *no-missense*.

Este estudio amplía los conocimientos existentes sobre la miocardiopatía dilatada asociada al gen *LMNA* en diversos

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.002>

* Autor para correspondencia: Molecular Genetics Program, University of Colorado Cardiovascular Institute, University of Colorado Anschutz Medical Campus, 12700 E 19th Ave # F442, Aurora, Colorado 80045-2507, Estados Unidos. Correo electrónico: luisa.mestroni@cuanschutz.edu (L. Mestroni).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.040>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

aspectos. En primer lugar, los autores identificaron 11 nuevas variantes patológicas en el registro REDLAMINA (4 *missense* y 7 *no-missense*) además de las 21 variantes conocidas. Los datos brindan también la oportunidad de reevaluar varios de los criterios actuales para la estratificación del riesgo en esta cohorte específica de pacientes. Se presenta información nueva que es contradictoria respecto a lo indicado en estudios previos como los de Van Rijsingen et al.⁷ y Kumar et al.⁶, que describieron un peor pronóstico en las variantes *no-missense*, mientras que el presente estudio sugiere un peor pronóstico en las mutaciones *missense*. Los autores proponen que es posible que algunas de las variantes del estudio inicial de Van Rijsingen et al.⁷ se hubieran clasificado erróneamente como patógenas a causa de las limitaciones existentes en el tamaño y la diversidad de las bases de datos de población en ese momento. Un ejemplo concreto fue el de la variante *missense* p.Arg190Trp, presente en 2 pacientes que no cumplían los criterios para el implante de un DAI establecidos con la puntuación de Wahbi et al.¹² y que, no obstante, sufrieron en ambos casos una MSC. De hecho, en la guía más reciente de la *Heart Rhythm Society* de 2019 sobre el tratamiento de las miocardiopatías arritmogénicas se pone en duda el efecto pronóstico de las variantes *no-missense* del gen *LMNA*, por lo que dichas variantes no se incluyen en la estratificación del riesgo para la MSC ni en las indicaciones para el uso de un DAI. Los datos presentados por Barriales-Villa et al.¹¹ respaldan la hipótesis de que las mutaciones *missense* puedan tener una penetrancia variable, tal vez a través de efectos diferentes sobre la función proteica que den lugar a resultados clínicos distintos. El presente estudio sugiere también que no todas las mutaciones *missense* deben tratarse igual, sino que deben evaluarse en el contexto del fenotipo del paciente, los antecedentes familiares y los datos existentes sobre la asociación genotipo-fenotipo para la variante específica cuando los haya.

Además, la población examinada en este artículo podría sugerir que el sexo tiene un valor predictivo independiente para la MSC inferior al que hasta ahora se le había atribuido^{6,7}. A pesar de las tasas similares de EAM o de muertes por insuficiencia cardiaca en los hombres y las mujeres, en los varones hubo una probabilidad significativamente mayor de implante de un DAI con fines de prevención primaria. Aunque es posible que esto refleje la disparidad de métricas que continúan existiendo entre el tratamiento de varones y mujeres, debe señalarse que los varones presentaron una incidencia superior de valores bajos de FEVI, por lo que pueden haber tenido indicaciones adicionales para el implante de un DAI, aparte de los eventos arrítmicos.

Este estudio tiene varias limitaciones. Tal como mencionan los autores, un ensayo multicéntrico retrospectivo tiene ciertas limitaciones inherentes al tipo de estudio, como un sesgo de selección y el uso de protocolos diferentes para la realización de las pruebas genéticas en cada centro de estudio. Aunque esta es una de las cohortes de portadores de mutaciones del gen *LMNA* más grandes publicadas hasta el momento, la población de estudio incluida en el análisis fue relativamente pequeña para un estudio retrospectivo, y ello puede hacer que sea más difícil superar esos sesgos. Además, se excluyó del estudio a hasta 60 pacientes porque su forma de presentación clínica no fue cardiaca o porque tenían una variante del gen *LMNA* benigna o de trascendencia desconocida.

La totalidad de los 18 departamentos participantes en el registro REDLAMINA pertenecen a centros que disponían de capacidad de realizar trasplantes de corazón, por lo que es probable que tuvieran un porcentaje elevado de casos de insuficiencia cardiaca en estado terminal en comparación con la población general. Esto se pone claramente de manifiesto en el número elevado de trasplantes de corazón que constan en el registro (28,2% en los varones y 14,5% en las mujeres). Por otra parte, todos los centros participantes en el estudio se encontraban en España, y sus

protocolos de tratamiento pueden diferir de los de otros países. De igual modo, los criterios para el trasplante cardiaco, que fue un objetivo principal de valoración en el estudio de Barriales-Villa et al.¹¹, no están definidos, por lo que no está clara la gravedad clínica de los pacientes que fueron trasplantados. Por último, debe señalarse que en la mayor parte de los pacientes de esta cohorte no se realizó una exploración formal de cardiiorresonancia magnética, por lo que resulta difícil concluir que el realce tardío de gadolinio sea un factor de riesgo para los EAM o la muerte por insuficiencia cardiaca.

En conclusión, en este artículo se examinó una cohorte de 140 pacientes del registro REDLAMINA y se presentan 11 nuevas variantes patogénicas. Los autores describen las características clínicas de las laminopatías hereditarias en esta cohorte y reevalúan los criterios de riesgo descritos anteriormente. Sus resultados difieren significativamente de los datos conocidos actuales y sugieren que son necesarias nuevas investigaciones en cohortes amplias de pacientes para poder estratificar adecuadamente el riesgo de los pacientes con este trastorno minoritario. A pesar de las limitaciones mencionadas, este estudio hace avanzar nuestro conocimiento de las laminopatías y resalta también los claros debates actualmente existentes sobre el tratamiento de estos pacientes.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado en parte por las subvenciones de la *Trans-Atlantic Network of Excellence* de la *Foundation Leducq* (14-CVD 03) (L. Mestroni y M.R.G. Taylor).

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho CY, Lammerding J. Lamins at a glance. *J Cell Sci*. 2012;125:2087–2093.
2. Al-Saaidi RA, Rasmussen TB, Birkler RID, et al. The clinical outcome of *LMNA* missense mutations can be associated with the amount of mutated protein in the nuclear envelope. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1404–1412.
3. Maggi L, Carboni N, Bernasconi P. Skeletal Muscle Laminopathies: A Review of Clinical and Molecular Features. *Cells*. 2016;5:33.
4. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1250–1260.
5. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1480–1490.
6. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2299–2307.
7. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:493–500.
8. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39:853–860.
9. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:e301–e372.
10. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1677–1749.
11. Barriales-Villa R, Ocho JP, Larrañaga-Moreira JM, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:216–224.
12. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 2019;140:293–302.