

## Artículo de revisión

## Papel de la genética en la estratificación del riesgo de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica

Maria Luisa Peña-Peña<sup>a,b,\*</sup> y Lorenzo Monserrat<sup>b</sup><sup>a</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España<sup>b</sup> Departamento de Cardiología, Health in Code, A Coruña, España

## Historia del artículo:

On-line el 5 de diciembre de 2018

## Palabras clave:

Miocardiopatía dilatada

Estudio genético

Mutación

## Keywords:

Dilated cardiomyopathy

Genetic testing

Mutation

## RESUMEN

La miocardiopatía dilatada es familiar hasta en el 50% de los casos. Se han identificado más de 90 genes implicados en la enfermedad. Es una de las causas principales de trasplante cardíaco y se asocia con un riesgo aumentado de muerte súbita. La estratificación del riesgo de estos pacientes sigue siendo un reto. La identificación de la causa específica de la enfermedad es muy útil en la detección precoz de los familiares portadores. En muchos casos, el estudio genético aporta información pronóstica y puede condicionar la actitud terapéutica. La variabilidad fenotípica es amplia y depende del gen mutado, pero también del tipo de mutación identificada y otros factores genéticos y ambientales.

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

## Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. The Role of Genetic Testing

## ABSTRACT

Dilated cardiomyopathy is inherited in nearly 50% of cases. More than 90 genes have been associated with this disease, which is one of the main causes of heart transplant and has been associated with an increased risk of sudden cardiac death. Risk stratification in these patients continues to be challenging. The identification of the specific etiology of the disease is very useful for the early detection of mutation carriers. Genetic study often provides prognostic information and can determine the therapeutic approach. Wide phenotypic variability is observed depending on the mutated gene, the type of mutation, and the presence of additional genetic and environmental factors.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

MCA: miocardiopatía arritmogénica

MCD: miocardiopatía dilatada

MCH: miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía dilatada (MCD) se define como la dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o biventricular en ausencia de condiciones de carga anormal o enfermedad coronaria<sup>1</sup>. Es una de las principales causas de trasplante cardíaco y se asocia con un riesgo incrementado de muerte súbita. La prevalencia de la enfermedad se ha estimado en 1:2.500 individuos, aunque estudios recientes apuntan que podría ser mayor<sup>2</sup>. Se considera que la enfermedad es familiar hasta en el

50% de los casos, y en los últimos años se han identificado más de 90 genes implicados (tabla 1). La herencia en la mayoría de los casos es autosómica dominante, y son menos frecuentes la ligada al cromosoma X, la autosómica recesiva y la mitocondrial. Los genes implicados están relacionados con proteínas del sarcómero, el citoesqueleto, las uniones intercelulares, los canales iónicos y las proteínas mitocondriales.

La estratificación del riesgo de los pacientes con MCD sigue siendo un reto. Aunque diversos factores se han asociado con un incremento en el riesgo de progresión de enfermedad y muerte súbita, su utilidad clínica es escasa y el pronóstico se suele determinar por el deterioro de la clase funcional y la afección grave según técnicas de imagen<sup>3</sup>. La importancia de determinar el genotipo se ha establecido en algunos casos específicos, como las mutaciones en *LMNA* que se han asociado con peor pronóstico de la enfermedad<sup>4,5</sup>. Dada la gran variedad de causas de MCD, es probable que la generalización del riesgo de mal pronóstico en estos pacientes no sea adecuada y la identificación de la etiología específica sea necesaria para una adecuada estratificación pronóstica y un correcto abordaje terapéutico. El conocimiento de la causa de la enfermedad permite además el diagnóstico temprano

\* Autor para correspondencia: Unidad de Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Av. Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, España.  
Correo electrónico: [marialuisacardio@gmail.com](mailto:marialuisacardio@gmail.com) (M.L. Peña-Peña).

**Tabla 1**

Principales genes asociados con miocardiopatía dilatada. Se incluyen genes prioritarios, claramente asociados con la enfermedad y recomendados en las guías de práctica clínica. También se incluyen genes secundarios, relacionados esporádicamente y candidatos que surgen de la revisión sistemática de la literatura médica

Gen	Proteína	Prioridad
<i>TTN</i>	Titina	Prioritario
<i>LMNA</i>	Lamina A/C	Prioritario
<i>DMD</i>	Distrofina	Prioritario
<i>MYH7</i>	Cadena pesada de la betamiosina	Prioritario
<i>DSP</i>	Desmoplaquina	Prioritario
<i>BAG3</i>	Regulador de la actividad chaperona de la familia de proteínas BAG	Prioritario
<i>FLNC</i>	Filamina C	Prioritario
<i>ACTC1</i>	Actina	Prioritario
<i>RBM20</i>	Proteína ligadora de ARN 20	Prioritario
<i>TNNT2</i>	Troponina T	Prioritario
<i>MYBPC3</i>	Proteína C de unión a la miosina	Prioritario
<i>PKP2</i>	Placofilina	Prioritario
<i>PLN</i>	Fosfolambano	Prioritario
<i>DES</i>	Desmina	Prioritario
<i>TNNI3</i>	Troponina I	Prioritario
<i>TNNC1</i>	Troponina C	Prioritario
<i>TPM1</i>	Tropomiosina	Prioritario
<i>TAZ</i>	Tafazina	Prioritario
<i>ABCC9</i>	Gen para el casete de unión a adenosina trifosfato, miembro 9 de la subfamilia C	Secundario
<i>ACTA1</i>	Alfa actina 1	Secundario
<i>ACTN2</i>	Alfa actinina 2	Secundario
<i>ALMS1</i>	Proteína ALMS1	Secundario
<i>ANKRD1</i>	Dominio 1 de repetición de ankirina	Secundario
<i>ANO5</i>	Anoctamina 5	Secundario
<i>CAV3</i>	Caveolina 3	Secundario
<i>CHRM2</i>	Receptor muscarínico M2	Secundario
<i>COL7A1</i>	Cadena alfa del colágeno 7	Secundario
<i>CRYAB</i>	Alfa-cristalina B	Secundario
<i>CSRP3</i>	Proteína 3 rica en cisteína y glicina	Secundario
<i>DNAJC19</i>	Transportador de la membrana interna mitocondrial	Secundario
<i>DOLK</i>	Dolicolcinasas	Secundario
<i>DSC2</i>	Desmocolina	Secundario
<i>DSG2</i>	Desmogleína	Secundario
<i>EMD</i>	Emerina	Secundario
<i>EYA4</i>	Homólogo tipo 4 de ausencia de ojos	Secundario
<i>FHL2</i>	Proteína 2 de 4 dominios y medio LIM	Secundario
<i>FHOD3</i>	Dominio FH1/FH2 de la formina	Secundario
<i>FKRP</i>	Proteína relacionada a la fukutina	Secundario
<i>FKTN</i>	Fukutina	Secundario
<i>FOXD4</i>	Factor de transcripción nuclear FOXD4	Secundario
<i>GAA</i>	Alfa-glucosidasa ácida	Secundario
<i>GATA4</i>	Factor transcriptor GATA4	Secundario
<i>GATA6</i>	Factor transcriptor GATA6	Secundario
<i>GATAD1</i>	Proteína GATAD1	Secundario
<i>GLB1</i>	Betagalactosidasa	Secundario
<i>HFE</i>	Proteína transportadora de hierro	Secundario
<i>JUP</i>	Placoglobina	Secundario
<i>LAMA2</i>	Laminina alfa 2	Secundario
<i>LAMA4</i>	Laminina alfa 4	Secundario
<i>LAMP2</i>	Proteína de membrana asociada al lisosoma 2	Secundario
<i>LDB3</i>	Proteína 3 de unión al dominio LIM	Secundario
<i>MURC</i>	Proteína asociada con caveola 4	Secundario
<i>MYH6</i>	Cadena pesada de miosina 6	Secundario
<i>MYL2</i>	Cadena ligera reguladora de la miosina 2	Secundario
<i>MYL3</i>	Polipéptido ligero de la miosina 3	Secundario
<i>MYOT</i>	Miotilina	Secundario
<i>MYPN</i>	Miopaladina	Secundario
<i>NEBL</i>	Nebulete	Secundario
<i>NEXN</i>	Nexilina	Secundario
<i>PRDM16</i>	Proteína PRDM16	Secundario
<i>PSEN1</i>	Presenilina 1	Secundario
<i>PSEN2</i>	Presenilina 2	Secundario
<i>RAF1</i>	RAF protooncógen serina/treonina-proteincinasa	Secundario
<i>RYR2</i>	Receptor de rianodina	Secundario
<i>SCN5A</i>	Subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje	Secundario

**Tabla 1 (Continuación)**

Principales genes asociados con miocardiopatía dilatada. Se incluyen genes prioritarios, claramente asociados con la enfermedad y recomendados en las guías de práctica clínica. También se incluyen genes secundarios, relacionados esporádicamente y candidatos que surgen de la revisión sistemática de la literatura médica

Gen	Proteína	Prioridad
<i>SDHA</i>	Subunidad flavoproteína FP de la cadena respiratoria mitocondrial	Secundario
<i>SGCD</i>	Deltasarcooglucano	Secundario
<i>SLC22A5</i>	Proteína SLC22A5	Secundario
<i>SPEG</i>	Proteína Ser/Thr-cinasa específica de músculo estriado	Secundario
<i>SYNE1</i>	Nesprina 1	Secundario
<i>SYNE2</i>	Nesprina 2	Secundario
<i>TBX20</i>	Factor transcriptor TBX20	Secundario
<i>TCAP</i>	Teletonina	Secundario
<i>TMEM43</i>	Proteína transmembrana 43	Secundario
<i>TMPO</i>	Timopoyetina	Secundario
<i>TOR1AIP1</i>	Proteína 1 de interacción con torsina 1A	Secundario
<i>TTR</i>	Transtiretina	Secundario
<i>TXNRD2</i>	Tiorredoxina reductasa 2	Secundario
<i>VCL</i>	Vinculina	Secundario
<i>XK</i>	Proteína transportadora de membrana XK	Secundario
<i>BRAF</i>	Serina/treonina-proteincinasa BRAF	Candidato
<i>DNM1L</i>	Proteína similar a la dinamina 1	Candidato
<i>GATA5</i>	Factor transcriptor GATA5	Candidato
<i>GLA</i>	Alfagalactosidasa A	Candidato
<i>IDH2</i>	Proteína mitocondrial IDH2	Candidato
<i>ILK</i>	Proteincinasa unida a la integrina	Candidato
<i>KCNJ2</i>	Subunidad del canal de potasio de rectificación interna Kir2.1	Candidato
<i>KCNJ8</i>	Subunidad del canal de potasio de rectificación interna Kir6.1	Candidato
<i>NKX2-5</i>	Factor de transcripción NKX2-5	Candidato
<i>OBSCN</i>	Obscurina	Candidato
<i>OPA3</i>	Proteína de la atrofia óptica tipo 3	Candidato
<i>PDLIM3</i>	Proteína con dominio PDZ y LIM3	Candidato
<i>PTPN11</i>	Proteína tirosinfosfatasa 11	Candidato
<i>SGCA</i>	Alfasarcooglucano	Candidato
<i>SGCB</i>	Betasarcooglucano	Candidato
<i>TNNI3K</i>	Serina/treonina-proteincinasa TNNI3K	Candidato

de los familiares portadores que pueden requerir un seguimiento estrecho y un tratamiento más precoz, así como evitar el seguimiento innecesario de familiares no afectados<sup>6</sup>.

Esta revisión pretende describir la utilidad del estudio genético en la valoración pronóstica de los pacientes con MCD. Como se verá a continuación, pueden observarse diferencias pronósticas entre diferentes genes, y entre distintas mutaciones que afectan a un mismo gen. De hecho, en cualquiera de los genes evaluados puede haber variantes que ni siquiera producen enfermedad. Incluso dentro de una familia la misma mutación identificada puede dar lugar a fenotipos diferentes por la influencia de otros factores genéticos y ambientales, el sexo, la edad, etc. Por eso es esencial una evaluación individualizada de cada variante genética que se identifique y realizar un estudio sistemático genético y clínico de las familias. De algunos de los genes asociados, la información es escasa, ya que con frecuencia en las publicaciones los datos clínicos de los pacientes y las familias aportados son muy pocos y es difícil extraer conclusiones sobre la posible relevancia de las mutaciones identificadas.

## MCD POR MUTACIONES EN GENES SARCOMÉRICOS

### Titina

El gen *TTN* codifica la proteína de mayor tamaño expresada en el corazón y es el implicado con más frecuencia en la MCD. Esta

proteína se extiende desde el disco Z hasta la línea M en el centro del sarcómero y se encarga de mantener su integridad estructural. Las mutaciones radicales en *TTN* (mutaciones que generan truncamientos, como cambios de pauta de lectura, mutaciones sin sentido o que afectan al proceso de corte y empalme del ARN) se han asociado con MCD con un patrón de herencia autosómico dominante y explican un 14-25% de los casos de esta enfermedad<sup>7,8</sup>. En general, las mutaciones patogénicas descritas se localizan en la banda A de la proteína y afectan a exones ampliamente expresados en las distintas isoformas<sup>9</sup>. Otros fenotipos asociados son la distrofia muscular tibial y algunas formas recesivas, como la distrofia muscular de cinturas de tipo 2 y la miopatía de aparición temprana con miocardiopatía asociada. Los estudios iniciales de pacientes con MCD y truncamientos en *TTN* no encontraron diferencias pronósticas entre los pacientes portadores de este tipo de variantes y los no portadores, aunque al comparar por sexos, los varones sufrieron eventos a una edad menor<sup>7</sup>. Posteriormente, otros autores demostraron una mayor prevalencia de arritmias ventriculares en los portadores (el 64 frente al 21%), aunque con un tamaño muestral pequeño<sup>10</sup>. Estudios más amplios han documentado un riesgo de fibrilación auricular y/o taquicardia ventricular 3 veces mayor tras un ajuste por los factores de riesgo convencionales. Se evidenciaron arritmias en el 46% de los pacientes con truncamientos en *TTN*, frente al 33% de los pacientes no portadores<sup>11</sup>. Otros estudios han mostrado un pronóstico más benigno, comparado con MCD por variantes en *LMNA* o estudio genético negativo. La enfermedad fue menos grave en su presentación y tuvo una evolución más favorable, con mejor respuesta al tratamiento médico<sup>12</sup>. En un reciente trabajo presentado por nuestro grupo en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, que incluía para el análisis la información de más de 500 portadores y familiares afectados con truncamientos en *TTN*, se observó una elevada incidencia de muerte cardiovascular a partir de los 30 años de edad. Es importante destacar que la incidencia fue mayor en varones que en mujeres y que la mitad de los eventos se debieron a muerte súbita<sup>13</sup>.

### Proteínas del sarcómero

Los genes que codifican las proteínas del sarcómero se han asociado fundamentalmente con el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica (MCH) con patrón de herencia autosómico dominante<sup>14</sup>, aunque la mayoría también están implicados en la MCD. Los genes más frecuentemente afectados son *MYH7*, *TNNT2* y *TPM1*, mientras que las variantes en *MYBPC3* son más raras. La presencia de estas mutaciones se ha relacionado con una presentación precoz de MCD, con aparición de insuficiencia cardiaca a edad temprana sin evidencia previa de hipertrofia ni desorganización miofibrilar, lo que indica enfermedad primaria<sup>15</sup>. Hay trabajos que han mostrado una elevada tasa de eventos (muerte y trasplante) a partir de los 50 años, independientemente de la fracción de eyección, aunque no encontraron diferencias en la supervivencia a largo plazo<sup>16</sup>. Para las variantes en *MYH7*, se han evidenciado diferencias pronósticas en función de su localización en la proteína. De esta forma, las variantes *missense* que se localizan en la región conversora (aminoácidos 709-777) se han relacionado con una presentación precoz de la enfermedad y elevada prevalencia de eventos<sup>17</sup>. Pero incluso dentro de esta región se observan diferencias importantes en evolución y pronóstico con mutaciones diferentes. En particular, las variantes descritas en una hélice alfa que abarca desde el aminoácido 715 al 722 se asocian con un pronóstico especialmente desfavorable, con alta incidencia de muerte súbita de jóvenes y aparición de insuficiencia cardiaca con muerte por esta causa o trasplante antes de los 50 años (figura 1).

También la región de unión a la actina (aminoácidos 526-557) parece ser funcionalmente muy relevante, con 64 portadores identificados de 30 familias diferentes, la mayoría diagnosticados a edades tempranas y con disfunción ventricular moderada (datos no publicados). Aunque no es posible establecer un pronóstico general para las mutaciones en *TTNT2*, cuando producen MCD suelen asociarse con grandes penetrancia y frecuencia de eventos adversos<sup>18</sup>. En cuanto a las variantes en *TPM1*, en la región central flexible del extremo C-terminal (aminoácidos 81-258) se han descrito varias mutaciones *missense* relacionadas con MCD. En muchas de ellas se describe a portadores en edad pediátrica, algunos con eventos principalmente por insuficiencia cardiaca<sup>19</sup>. Es importante destacar que, aunque las mutaciones en *MYBPC3* en general no conllevan mal pronóstico, pueden dar lugar a fenotipos graves si se presentan en homocigosis o heterocigosis compuesta.

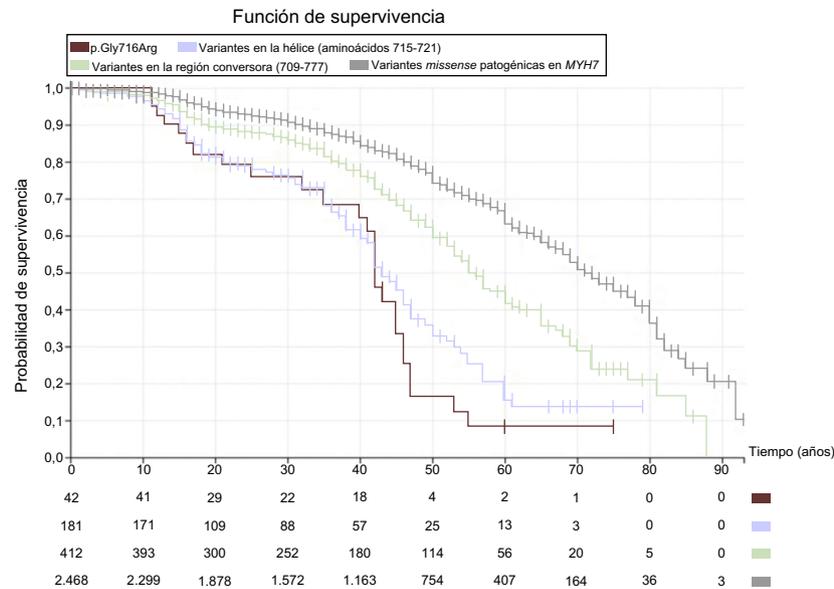
### Actina

La actina, que codifica el gen *ACTC1*, es el principal componente de los filamentos finos del sarcómero. Se han descrito pocas mutaciones en este gen, algunas de ellas vinculadas a un fenotipo solapado de MCH no compactada y MCD con patrón autosómico dominante. Es de destacar la presencia de defectos septales en relación con algunas de las variantes descritas. La evolución a insuficiencia cardiaca se relacionó con la presencia de disfunción diastólica y fenotipo restrictivo<sup>20</sup>.

## MCD POR MUTACIONES EN PROTEÍNAS DEL CITOESQUELETO

### Lamina

El gen *LMNA* codifica 2 proteínas, laminas A y C, componentes de la cara interna de la membrana nuclear. Las mutaciones en este gen se han asociado con un grupo de enfermedades con patrón autosómico dominante que en conjunto se denominan laminopatías e incluyen MCD, distrofia muscular de Emery Dreifuss, lipodistrofia familiar parcial, distrofia muscular de Limb Girdle, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y progeria. La afección cardiaca se caracteriza por alto riesgo de muerte súbita, y son frecuentes los trastornos de conducción y las arritmias ventriculares, que suelen preceder a la aparición de disfunción ventricular<sup>21</sup>. Las arritmias supraventriculares (fibrilación auricular) también son frecuentes. La penetrancia es muy alta (casi el 100% de los portadores de mutaciones patogénicas tendrán la enfermedad a los 60 años). Se recomienda considerar un bajo umbral para el implante de desfibrilador, sobre todo para los pacientes que requieran implante de marcapasos<sup>22,23</sup>. Aunque las mutaciones más frecuentemente descritas son de tipo *missense* y se localizan en el dominio central de la proteína, también se han descrito variantes de tipo truncamiento. El pronóstico es peor en los portadores de mutaciones patogénicas respecto a los no portadores, aunque hay que tener en cuenta que no todas las mutaciones son iguales y algunas de ellas son variantes raras que no producen enfermedad. Se han definido 4 factores que aumentan de manera independiente el riesgo de arritmias de los portadores: la presencia de taquicardia ventricular no sostenida, la fracción de eyección < 45%, el sexo masculino y las mutaciones que no son *missense* (*nonsense*, *frameshift* y *splicing*)<sup>22</sup>. Sin embargo, nuestro grupo ha evaluado la información procedente de más de 1.000 portadores y familiares con mutaciones en *LMNA* sin observar diferencias relevantes entre varones y mujeres en cuanto a la presentación de eventos cardiovasculares (datos no publicados). Por otro lado, los resultados preliminares de un estudio multicéntrico que se está realizando en nuestro medio no aportan



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier que analizan la supervivencia libre de muerte cardiovascular (muerte súbita, descarga apropiada del desfibrilador, muerte por insuficiencia cardíaca o trasplante y muerte de otra causa cardiovascular). Se comparan los eventos en portadores de variantes *missense* patogénicas en *MYH7* (gris), variantes en la región conversora 709-777 (verde), variantes en la hélice 715-721 (azul) y portadores de la variante p.Gly716Arg (granate). Se observan diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular entre las regiones, con un pronóstico peor para las variantes localizadas en la hélice como p.Gly716Arg y una supervivencia muy baja a los 50 años. Con las variantes de peor pronóstico, el porcentaje de pacientes con diagnóstico inicial o evolución a miocardiopatía dilatada es superior que la de las variantes con mejor pronóstico. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

diferencias pronósticas entre mutaciones que causan truncamiento y *missense*<sup>24</sup>. Estos datos indican que se debería revisar los criterios utilizados actualmente para indicar el implante de desfibrilador a estos pacientes, especialmente considerando que la muerte súbita de pacientes con fracción de eyección > 45% no es infrecuente<sup>25</sup>.

### Desmina

El gen *DES* codifica la proteína citoplásmica desmina, que es el principal componente de los filamentos intermedios. Las mutaciones en este gen se han asociado con MCD, trastornos de la conducción y debilidad muscular progresiva y elevada penetrancia. Existen formas tanto autosómicas recesivas como dominantes y la mayoría de las variantes patogénicas identificadas son de cambio de sentido. La prevalencia de la enfermedad es 1:10.000 aproximadamente<sup>26</sup>. En el corazón, los trastornos de la conducción suelen aparecer antes que las alteraciones del miocardio y es frecuente un fenotipo restrictivo<sup>27</sup>. Se ha descrito que hasta el 50% de los portadores presentan miocardiopatía y alrededor del 60% tienen trastornos de la conducción y arritmias ventriculares. La ausencia de miopatía no descarta la enfermedad. Si bien el bloqueo auriculoventricular es característico, se ha descrito muerte arrítmica en varios casos, algunos de ellos portadores de marcapasos<sup>28</sup>.

### Distrofina

La distrofina es una proteína citoesquelética de gran tamaño que se encuentra en la superficie interior de las células musculares y se codifica por el gen *DMD*. Existen 3 fenotipos asociados con el gen: las distrofias musculares de Duchenne (*DMD*) y Becker (*BMD*), y la MCD ligada a cromosoma X. La diferencia entre los fenotipos se relaciona con la gravedad de la afección muscular. En cuanto a la MCD, esta puede presentarse tanto en varones como en mujeres portadores de variantes patogénicas, con una media de edad al diagnóstico entre los 20 y los 40 años en los varones y un poco más

tarde en las mujeres. La progresión de la enfermedad a estadios graves suele ser rápida en los varones, mientras que en las mujeres puede llevar varios años. El deterioro cardíaco se presenta en un 60-75% de los casos y está en relación con degeneración difusa y fibrosis de los ventrículos, especialmente en las regiones infero-laterales y en el tejido de conducción. La presencia de arritmias auriculares y ventriculares es frecuente. Respecto al tipo de mutación asociada, más de 2 de cada 3 casos son portadores de mutaciones tipo delección de 1 o más exones. Se localizan principalmente en una región determinada entre los exones 45 y 53. Se han descrito duplicaciones parciales del gen en una pequeña proporción de individuos afectados (5-15%). Las mutaciones de tipo *missense* se han descrito en casos infrecuentes y por lo general afectan a regiones cardioespecíficas de la proteína. De hecho, más de la mitad de las mutaciones de este tipo relacionadas con MCD se localizan en el dominio de unión a la actina de *DMD*<sup>29,30</sup>.

### Emerina

El gen *EMD* se localiza en el cromosoma X y codifica la emerina, una proteína de la membrana nuclear rica en serina de la familia de proteínas nucleares asociadas con la lamina. Las mutaciones en este gen se asocian con la distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada a X, que se caracteriza por contracturas articulares de comienzo temprano (infancia o adolescencia), debilidad y atrofia progresiva de las extremidades y afección cardíaca con trastornos de la conducción, arritmias ventriculares y MCD. Aunque la muerte súbita puede ser secundaria a asistolia y por ello se puede prevenir con el implante de marcapasos, en algunos casos puede estar en relación con el desarrollo de fibrosis por la miocardiopatía y sería necesario implantar un desfibrilador<sup>31,32</sup>. Las mujeres portadoras suelen presentar un fenotipo más leve o no contraen enfermedad. La mayoría de las mutaciones patogénicas son de tipo radical, lo que resulta en una ausencia total de síntesis de emerina normal en el núcleo, pero también producen MCD mutaciones que producen

el cambio de un único aminoácido. Un ejemplo interesante es la variante Val26Ala. En un estudio realizado en España que evaluó la presencia de alteraciones genéticas en pacientes trasplantados por MCD, se identificó esta variante en múltiples casos índice que se habían sometido a trasplante en 2 hospitales de Madrid, todos ellos originarios de una población de Canarias en la que desde hace tiempo se detectan múltiples casos de la enfermedad. En estos pacientes, no hay datos evidentes de miopatía o trastornos de la conducción, que son frecuentes en otras mutaciones de este gen. Al parecer, las mujeres portadoras heterocigotas no muestran signos de cardiopatía<sup>33</sup>.

### MCD POR MUTACIONES EN GENES DESMOSÓMICOS

Los desmosomas son proteínas que mantienen la integridad estructural de los contactos entre las células adyacentes mediante el anclaje a la placa desmosómica. Las mutaciones en estos genes se relacionan principalmente con el desarrollo de miocardiopatía arritmogénica (MCA), aunque puede haber formas de predominio izquierdo o biventriculares que son indistinguibles de la MCD. Los genes más frecuentemente relacionados con este fenotipo son *DSP* y *PKP2*, aunque otros genes desmosómicos también pueden asociarse<sup>34</sup>. La mayoría de los casos tienen un patrón de herencia autosómico dominante, pero puede haber algunas formas recesivas (síndrome de Carvajal). Los casos descritos tenían mayor incidencia de arritmias ventriculares y un mayor riesgo de muerte súbita, independientemente de la fracción de eyección<sup>35</sup>. La MCA de predominio izquierdo es una entidad a menudo infradiagnosticada, por el solapamiento con otras miocardiopatías y entidades como la miocarditis o la taquicardia ventricular idiopática. Debe sospecharse en presencia de arritmias de origen izquierdo y ondas T invertidas a nivel inferolateral<sup>36</sup>.

### OTROS GENES MENOS PREVALENTES RELACIONADOS CON LA MCD

#### Gen *RBM20*

El gen *RBM20* codifica un miembro de la familia de proteínas SR (proteínas ricas en serina/arginina) que regula el *splicing* alternativo de diferentes genes, de los que el de la titina es el más destacable. Las mutaciones identificadas en este gen hasta el momento se relacionan con MCD con patrón autosómico dominante. La mayoría de ellas son variantes *missense* que se localizan en 2 regiones funcionalmente muy relevantes, la región rica en Arg-Ser (exón 9) y el dominio en dedos de cinc (exón 14), aunque se han identificado otras variantes distribuidas por todo el gen. Algunos de los pacientes incluidos mostraron un pronóstico adverso con altas incidencias de muerte súbita, insuficiencia cardiaca y trasplante<sup>37,38</sup>. Otros trabajos no han encontrado diferencias en la supervivencia o la incidencia de arritmias ventriculares en los portadores, aunque en poblaciones con una baja tasa de eventos<sup>39</sup>. Se ha señalado que la localización de la variante en el gen podría determinar diferentes subtipos de enfermedad, aunque de momento esta hipótesis requiere confirmación.

#### Gen *FLNC*

El gen *FLNC* codifica una proteína citoplásmica de tipo unión a la actina. Las primeras mutaciones descritas se asociaron con miopatía miofibrilar esquelética, pero datos recientes indican que las miocardiopatías podrían ser el principal fenotipo clínico relacionado, con un patrón de herencia autosómico dominante. Un estudio multicéntrico liderado por nuestro grupo ha descubierto

recientemente que las variantes de tipo truncamiento en este gen se asocian con un fenotipo solapado de MCD y MCA del ventrículo izquierdo, con alta penetrancia. Es característica la afección del ventrículo izquierdo casi exclusivamente, con dilatación y disfunción sistólicas que pueden ser ligeras, zonas extensas de fibrosis intramiocárdica en la pared del ventrículo izquierdo, alta frecuencia de arritmias ventriculares, ausencia de miopatía esquelética y creatinina normal. La incidencia de muerte súbita fue alta, principalmente a partir de los 40 años de edad, incluso en pacientes con disfunción ventricular no grave<sup>40</sup>. Recientemente, también se han relacionado variantes *missense* de este gen con miocardiopatía restrictiva y MCH, aunque el nivel de la evidencia es menor.

#### Gen *BAG3*

El regulador de la actividad chaperona de la familia de proteínas BAG está codificado por el *BAG3*. Esta proteína presenta actividad antiapoptótica y tiene gran expresión en el músculo esquelético y cardíaco, donde se localiza en el disco Z. Son pocas las mutaciones de este gen descritas, dado que su asociación con fenotipos cardiovasculares en humanos es reciente<sup>41</sup>. Tanto deleciones de exones como mutaciones radicales (y con menos frecuencia algunas de cambio de sentido) se han asociado con la aparición de MCD con herencia autosómica dominante, y algunas de ellas producen un fenotipo grave<sup>42</sup>. Algunas mutaciones de cambio de sentido se han relacionado con miopatía miofibrilar, también con herencia autosómica dominante.

#### Gen *PLN*

El gen *PLN* codifica la proteína fosfolambano, que se encuentra en la membrana del retículo sarcoplásmico. La asociación de este gen con la MCD proviene de la mutación p.Arg14del, que tiene efecto fundador en los Países Bajos. Esta variante se ha relacionado con el desarrollo de MCA de predominio izquierdo y formas arrítmicas de MCD con patrón autosómico dominante, con una alta tasa de arritmias ventriculares malignas comparable a la de las mutaciones en *LMNA* y aparición de insuficiencia cardiaca avanzada a edad temprana<sup>43</sup>. La escasa amplitud de la onda R se ha definido como un marcador precoz de afección en portadores, que se ha correlacionado con la presencia de realce tardío en la resonancia magnética. Otros trabajos señalan una baja penetrancia de la enfermedad y fenotipos más leves, especialmente cuando las variantes son de tipo truncamiento<sup>44</sup>. También se han descrito algunas variantes asociadas con el desarrollo de MCH.

#### Gen *SCN5A*

El gen *SCN5A* codifica el canal de sodio dependiente del voltaje resistente a tetrodotoxina, conocido como Nav1.5. La mayoría de las mutaciones descritas se relacionan con los síndromes de QT largo y de Brugada con patrón de herencia autosómico dominante. Otros fenotipos relacionados con el gen son la enfermedad progresiva del sistema de conducción (enfermedad de Lev-Lenègre), enfermedad del nódulo sinusal y fibrilación auricular. Un pequeño porcentaje de mutaciones en este gen se han asociado con MCD; la mejor caracterizada es p.Arg222Gln, de la que se ha demostrado que cosegrega con el fenotipo en múltiples familias de distintos países<sup>45</sup>. La mayoría de las mutaciones vinculadas a MCD son de tipo *missense* y se localizan en los segmentos transmembrana S3 y S4, dominios muy conservados. No está claro el mecanismo fisiopatológico por el que estas variantes se asocian con miocardiopatía, aunque existen varias hipótesis<sup>46</sup>.

## Gen *LAMP2*

El gen *LAMP2* codifica una proteína de la membrana lisosomal y es la causa de la enfermedad de Danon o glucogenosis tipo IIb. Se han descrito múltiples mutaciones asociadas al desarrollo de miocardiopatía que se expresa de forma muy diferente en ambos sexos. Los varones (hemicigotos) adquieren en la infancia MCH con hipertrofia muy grave y evolución precoz a disfunción sistólica, mientras que en las mujeres el diagnóstico inicial suele ser MCD. La presencia de preexcitación en el electrocardiograma y las alteraciones de la conducción son comunes, y también se ha descrito la asociación con miopatía, retinopatía y alteraciones cognitivas, fundamentalmente en los varones<sup>47</sup>. El pronóstico es más grave en los varones, que suelen fallecer antes de los 30-40 años, pero el cuadro es también muy grave en las mujeres, en las que constituye la forma de MCD de peor pronóstico.

## Genes mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales pueden ser secundarias a mutaciones en el ADN mitocondrial, con herencia matrilineal. Sin embargo, la mayor parte de los genes implicados en mantener la estructura y la función de las mitocondrias se encuentran en el ADN nuclear, por lo que muestran patrones de herencia mendelianos, habitualmente autosómica recesiva. La presencia de trastornos del sistema nervioso central y de enfermedad multisistémica orienta hacia el diagnóstico de enfermedad mitocondrial. Entre los síndromes asociados con MCD, destaca el síndrome de Barth producido por mutaciones en el gen *TAZ*, que codifica la proteína tafazzina, implicada en el metabolismo de la cardiolipina mitocondrial. Clínicamente se caracteriza por miocardiopatía (dilatada, hipertrófica y no compactada), fibroelastosis endocárdica, miopatía esquelética, retraso del crecimiento, neutropenia y aciduria orgánica. El patrón de herencia está ligado al X y las mujeres suele ser portadoras asintomáticas<sup>48</sup>.

## Influencia de factores adicionales en la MCD familiar

La variabilidad fenotípica y la penetrancia incompleta observadas en los pacientes con MCD afectados por una misma alteración genética indican que frecuentemente hay otros factores que pueden modificar la expresión y el pronóstico de la enfermedad (de manera tanto favorable como desfavorable), entre otros, variantes genéticas adicionales, modificadores ambientales y factores epigenéticos.

Para la mayoría de los genes asociados con MCD (*LMNA*, *RBM20* y genes sarcómicos), se ha observado un predominio de pacientes varones<sup>49</sup>. Además, para algunos genes se han observado importantes diferencias en la evolución y el pronóstico en función del sexo<sup>50</sup>. Es fácil explicar estas diferencias con los genes que se encuentran en el cromosoma X (como *DMD* o *EMD*), pero las causas de estas diferencias para genes que se encuentran en otros cromosomas por el momento no se han explicado satisfactoriamente.

Aunque el ejercicio físico habitualmente es recomendable para los pacientes con insuficiencia cardíaca, puede condicionar un mayor riesgo arritmico para los pacientes con etiologías específicas. En los portadores de mutaciones en genes desmosómicos, se ha demostrado que el entrenamiento de resistencia aumenta la penetrancia de enfermedad y el riesgo de insuficiencia cardíaca avanzada y arritmias<sup>51</sup>. En pacientes con MCH y mutaciones en genes sarcómicos, el ejercicio intenso se ha relacionado con un diagnóstico más precoz, aunque no se han identificado diferencias pronósticas relevantes<sup>52</sup>. También en los portadores de *LMNA* se ha evidenciado un mayor riesgo de eventos en pacientes que habían

realizado ejercicio de alta intensidad, incluso aunque se hubiera reducido varios años antes del diagnóstico<sup>53</sup>.

Varios trabajos han demostrado que la expresión de la MCD familiar también puede modularse por otros factores ambientales, entre ellos las miocarditis, los déficit nutricionales y los agentes citotóxicos<sup>54-56</sup>. El alcohol se considera un importante factor etiológico en esta enfermedad y trabajos recientes han demostrado una elevada predisposición genética a la enfermedad en pacientes con MCD alcohólica<sup>57</sup>.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS SOBRE EL PAPEL DE LA GENÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO Y LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LA MCD

Los avances que se han producido en el conocimiento de las bases genéticas de la MCD nos han permitido demostrar que lo que hasta ahora habíamos denominado MCD «idiopática» tiene una causa genética identificable en un elevado porcentaje de pacientes. Un estudio genético completo permite encontrar 1 o varias variantes que explican la enfermedad en aproximadamente un 50% de los casos que no tienen otra causa identificable, y se llega a más de un 70% cuando la enfermedad tiene una presentación familiar. Se ha confirmado también que la MCD idiopática no es una única enfermedad, sino un conjunto de enfermedades que tienen diferentes etiologías, evolución y pronóstico.

Por una parte, estos hallazgos aumentan la complejidad del abordaje diagnóstico de los pacientes con esta enfermedad, pero al mismo tiempo constituyen un avance esencial para el desarrollo de abordajes individualizados o personalizados, tanto diagnósticos como de pronóstico y tratamiento.

El diagnóstico precoz de los familiares portadores permite su adecuado seguimiento y actuar para detener el avance de la enfermedad. En los pacientes afectados, la identificación de la causa específica de la MCD aporta en muchos casos información sobre el riesgo de progresión de la enfermedad y muerte súbita, lo que puede tener importantes implicaciones terapéuticas.

La interpretación de los resultados de los estudios genéticos es compleja e implica la colaboración de equipos expertos de biólogos moleculares, genetistas y especialistas (en este caso cardiólogos). No basta con identificar 1 o varias variantes genéticas asociadas con la enfermedad; sino que es necesario reunir toda la información disponible sobre dichas variantes para que se pueda llegar a conclusiones sobre la historia natural de las diferentes formas de enfermedad que producen. El esfuerzo requerido para alcanzar este objetivo es grande, ya que existen muchas variantes genéticas con consecuencias y gravedades diferentes en cada uno de los múltiples genes asociados con la enfermedad. Hasta la fecha, la mayor parte de los estudios han buscado la simplificación y han comparado casos «con y sin mutaciones» o casos con mutaciones en distintos genes, lo que no es suficiente.

El fenotipo y el riesgo dependen del gen, pero sobre todo de la mutación concreta identificada (según el tipo, la región afectada, etc.) y la presencia de otros factores genéticos y/o ambientales. Casi en todos los genes se puede encontrar variantes de mayor y menor riesgo y variantes que ni siquiera producen enfermedad; por lo que limitarse a hablar de genes de alto y bajo riesgo es un error. Hoy se puede empezar a analizar el efecto de variantes individuales, o al menos de grupos de variantes que comparten características y efectos funcionales similares. Esta información se debe integrar con el conocimiento clínico disponible mediante una reevaluación de los criterios diagnósticos y pronósticos de la enfermedad. En las guías de práctica clínica vigentes hay ejemplos, ya comentados, sobre cómo el conocimiento de la variante genética causante de la enfermedad puede modificar radicalmente la aproximación clínica a los pacientes afectados. En los próximos años se verá que estos

ejemplos se multiplican y la norma será establecer criterios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos respaldados por el conocimiento previo de la naturaleza específica de la enfermedad en consideración, ya sea de causa monogénica, poligénica o multifactorial. Este progreso requerirá un mayor conocimiento sobre las bases genéticas y moleculares de la MCD y un estudio específico de la relación entre variantes genéticas, evolución, pronóstico y respuesta a diferentes estrategias de prevención y tratamiento en cada una de las formas específicas de la enfermedad.

## CONFLICTO DE INTERESES

L. Monserrat es accionista de Health in Code S.L.

## BIBLIOGRAFÍA

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270–276.
- Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1641–1649.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850–1858.
- Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715–2726.
- Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:619–628.
- Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16:601–608.
- Roberts AM, Ware JS, Herman DS, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7:270ra6.
- Ware JS, Cook SA. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:241–252.
- Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Truncating variants in titin independently predict early arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2466–2468.
- Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2016;19:512–521.
- Cicerchia MN, Pena Pena ML, Salazar Mendiguchia J, Ochoa J, Lamounier Jr A, Trujillo JP. Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the TTN gene. *Eur Heart J*. 2018;39(Suppl 1):875.
- Paspoularides A. Retos y controversias en miocardiopatía hipertrofica: vision integral desde la investigación básica, clínica y genética. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:132–138.
- Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;343:1688–1696.
- Merlo M, Sinagra G, Carniel E, et al. Poor prognosis of rare sarcomeric gene variants in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2013;6:424–428.
- García-Gustiniani D, Arad M, Ortíz-Genga M, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the myosin heavy chain. *Heart*. 2015;101:1047–1053.
- Hershberger RE, Pinto JR, Parks SB, et al. Clinical and functional characterization of *TNNI2* mutations identified in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:306–313.
- Lakdawala NK, Dellefave L, Redwood CS, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:320–329.
- Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with atypical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J*. 2007;28:1953–1961.
- Van Berlo JH, De Voogt WG, Van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med*. 2005;83:79–83.
- 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.
- Anselme F, Moubarak G, Savouré A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm*. 2013;10:1492–1498.
- Salazar-Mendiguchia J, García-Pavía P, Peña-Peña ML, Ripoll-Vera T, Zorio-Grima E, Climent-Payá V. Registro Español de Cardiolaminopatías (RedLamina). *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(Suppl 1):115.
- Fernández X, Dumont C, Monserrat L, et al. Sudden death in a patient with lamin A/C gene mutation and near normal left ventricular systolic function. *Int J Cardiol*. 2008;126:136–137.
- Clemen CS, Herrmann H, Strelkov SV, et al. Desminopathies: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013;125:47–75.
- Arbustini E, Passotti M, Pilotto A, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:477–483.
- Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Hessem L, Jongbloed JD, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet*. 2011;80:354–366.
- Diegoli M, Grasso M, Favalli V, et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:925–934.
- Shirokova N, Niggli E. Cardiac phenotype of Duchenne muscular dystrophy: insights from cellular studies. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;58:217–224.
- Emery AE. Emery-Dreifuss muscular dystrophy – a 40 year retrospective. *Am J Hum Genet*. 2000;10:228–232.
- Sakata K, Shimizu M, Ino H, et al. High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the STA gene. *Circulation*. 2005;111:3352–3358.
- Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:625–635.
- Elliott P, O'Mahony C, Syrris P, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:314–322.
- Spezzacatena A, Sinagra G, Merlo M. Familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic phenotype in dilated cardiomyopathy: natural history and predictors of life-threatening arrhythmias. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002149.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2175–2187.
- Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:930–941.
- Li D, Morales A, Gonzalez-Quintana J, et al. Identification of novel mutations in RBM20 in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2010;3:90–97.
- Refaat MM, Lubitz SA, Makino S, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator RBM20 is associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:390–396.
- Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2440–2451.
- Norton N, Li D, Rieder MJ, et al. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in *BAG3* as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2011;88:273–282.
- Franaszczyk M, Bilinska ZT, Sobieszka Ska-Ma Ek MG, et al. The *BAG3* gene variants in Polish patients with dilated cardiomyopathy: four novel mutations and a genotype-phenotype correlation. *J Transl Med*. 2014;12:192.
- Van Rijsingen IA, Van der Zwaag PA, Groeneweg JA, et al. Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:455–465.
- Truszkowska GT, Bilińska ZT, Kosińska J, et al. A study in Polish patients with cardiomyopathy emphasizes pathogenicity of phospholamban (*PLN*) mutations at amino acid position 9 and low penetrance of heterozygous null *PLN* mutations. *BMC Med Genet*. 2015;16:21.
- Mann SA, Castro ML, Ohanian M, et al. R222Q *SCN5A* mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1566–1573.
- Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, et al. Multilevel analyses of *SCN5A* mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res*. 2017;113:102–111.
- D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail*. 2014;7:843–849.
- Taylor M, Slavov D, Salcedo E, et al. Tafazzin gene mutations are uncommon causes of dilated cardiomyopathy in adults. *Cardiogenetics*. 2011;1:e4.
- Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:127–139.
- Franaszczyk M, Chmielewski P, Truszkowska G, et al. Titin truncating variants in dilated cardiomyopathy – prevalence and genotype-phenotype correlations. *PLoS One*. 2017;12:e0169007.
- James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/

- cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1290–1297.
52. Pérez-Sánchez I, Romero-Puche AJ, García-Molina Sáez E, et al. Factores que influyen en la expresión fenotípica de la miocardiopatía hipertrófica en portadores genéticos. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:146–154.
  53. 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.
  54. Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1653–1665.
  55. Marinescu V, McCullough PA. Nutritional and micronutrient determinants of idiopathic dilated cardiomyopathy: diagnostic and therapeutic implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:1161–1170.
  56. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2552–2565.
  57. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2293–2302.