

Posible efecto fundador de la variante MYBPC3 c.1800delA en territorio insular: estudio de agrupación familiar y geográfica

Amelia Remedios González Martín(1), Sara Hernández Castellano(2), Patricia Couto Comba(2), Diego Benjamín López Fazlic(2), Sergio Marrero Bravo(2), Paula Hinojal Collado(2), Javier Orlando Quintero Ardila(2), Francisco Javier López Rodríguez(2), Carlos Bande Sánchez Girón(2), Daniel Cruz Aguilar(2), Celso Jesús González Rancel(2), Celestino Hernández García(2), José Javier Grillo Pérez(2) y Julio Salvador Hernández Afonso(2) de (1)Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife - España y (2)Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife - España

Introducción: La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la cardiopatía hereditaria más frecuente (prevalencia 1:500 en la población general). Los genes MYBPC3 y MYH7 son responsables de la mayoría de los casos con variante patogénica identificada, representando el 70-80% de los casos con diagnóstico genético positivo. En territorios insulares con aislamiento histórico, la agregación de variantes raras puede reflejar un efecto fundador. El objetivo fue describir el espectro de variantes patogénicas en MYBPC3 en una cohorte de pacientes con MCH del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (área Sur de Tenerife, La Gomera y El Hierro).

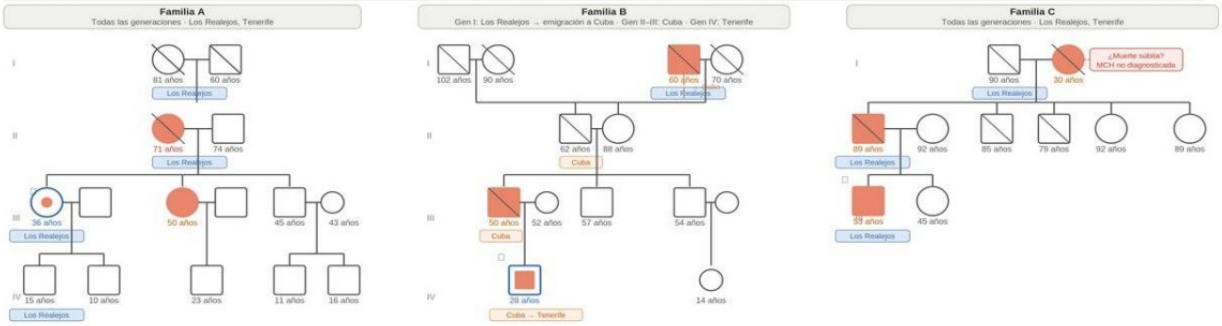
Métodos: Estudio observacional retrospectivo de un registro institucional unicéntrico de pacientes con MCH (2023-2025). Se analizaron variables clínicas, de imagen, eventos arrítmicos y los resultados del estudio genético realizado mediante secuenciación de nueva generación (NGS) en panel multigénico con clasificación de variantes según criterios ACMG. En los portadores de la variante c.1800delA (p.Lys600Asnfs*2) en el gen MYBPC3 se realizó un análisis de origen geográfico multigeneracional mediante entrevista clínica estructurada.

Resultados: Se registraron 382 pacientes con MCH; se realizó estudio genético en 211 (55,2%), con un rendimiento diagnóstico del 37,0% (78/211). MYBPC3 fue el gen más implicado (35/78; 44,9%), con 24 variantes distintas y 5 recurrentes (42,9% de portadores). Doble carga alélica en MYBPC3 en 4 pacientes (2 homocigotos, 2 heterocigosis compuesta), con fenotipo más grave: FEVI 42,5% vs. 65,2%, mayor implante de DAI (50% vs. 20%) y mayor mortalidad (25% vs. 13%). La variante c.1800delA p.Lys600Asnfs*2 fue la más prevalente (n=5; 14,3%), con 2 fallecimientos. El análisis geográfico identificó convergencia multigeneracional en el municipio de Los Realejos (norte de Tenerife), incluyendo un caso nacido en Cuba con bisabuelo paterno del mismo municipio, coherente con la emigración canaria documentada al Caribe (s. XIX-XX). La rareza poblacional de la variante (MAF <0,001% en gnomAD) refuerza una agregación no aleatoria.

Conclusiones: La variante MYBPC3 c.1800delA muestra una agrupación geográfica convergente en Los Realejos con extensión intercontinental, compatible con los patrones históricos de emigración canaria y configurando un escenario altamente sugestivo de un efecto fundador local que justifica un estudio multicéntrico en Canarias.

Tres familias portadoras de la variante MYBPC3 c.1800delA (p.Lys600Asnfs*2)

Agrupación geográfica multigeneracional · Los Realejos, Tenerife



Tres linajes independientes · misma variante · mismo municipio de origen

MYBPC3 c.1800delA (p.Lys600Asnfs*2) · Exón 19 · Patogénica (ACMG) · MAF <0,001% en gnomAD

Leyenda

Afectado/a MCH · Afectado/a MCH fallecido/a · Portador/a sano/a · Hombre no afectado · Mujer no afectada · Fallecido/a · Caso índice (probando)

Los Realejos Origen documentado · Cuba Origen documentado · Emigración histórica (ss. XIX-XX) · ¿Muerte súbita? MCH no diag.