

Arquitectura genética y rendimiento diagnóstico del estudio genético en pacientes de origen marroquí con miocardiopatía

Pasqual Llongueras Espí(1), Coloma Tirón de Llano(2), Anna Fernández-Falgueras(2), Carlos Moliner Abós(2), Jara Gayán Ordás(3), Ramón Bascompte Claret(3), María Ruiz Cueto(4), Germán Cediel Calderón(5), Sílvia Ibáñez Caballero(1), Carles Díez López(1), José González Costello(1), Josep Comín Colet(1), Anna Esteve García(1), Cristina Sau Puig(1) y Fernando de Frutos Seminario(1) de (1)Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona - España, (2)Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Girona - España, (3)Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida - España, (4)Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona) - España y (5)Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona - España

Introducción: La evidencia en miocardiopatías procede de poblaciones europeas, lo que limita la interpretación de variantes en otras etnias. El objetivo fue analizar el rendimiento diagnóstico y la arquitectura genética en pacientes de origen marroquí con miocardiopatías.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo incluyendo probandos de origen marroquí con diagnóstico de miocardiopatía según guías ESC 2023 y estudio genético mediante secuenciación de nueva generación. Las variantes se reclasificaron centralmente siguiendo criterios ACMG/AMP actualizados. Se comparó el rendimiento diagnóstico con una cohorte control de 1397 pacientes.

Resultados: Se incluyeron 49 pacientes de origen marroquí con miocardiopatía de 5303 individuos evaluados. La edad media fue 39,4±18 años y el 71,4% eran varones. La miocardiopatía dilatada (MCD) fue el fenotipo predominante (61,3%), seguida de miocardiopatía hipertrófica (MCH, 24,5%) y miocardiopatía arritmogénica (MCA, 10,2%). La consanguinidad estuvo presente en el 13,3%.
El estudio genético identificó variantes en 38 pacientes (77,6%), con un total de 70 variantes (1,43 variantes/estudio). 29 pacientes (59,2%) presentó un resultado final consistente en variantes significado incierto (VUS), 9 en patogénico/probablemente patogénico (P/PP, 18,4%) y 11 casos negativos (22,4%).
La reinterpretación centralizada según criterios ACMG/AMP reclasificó 11/70 variantes (15,7%), principalmente por nueva frecuencia poblacional (gnomAD v4.1.0). 7 variantes se reclasificaron de VUS a probablemente benignas (PB) y una de PP a VUS. 3 variantes se reinterpretaron como variante de efecto intermedio. El rendimiento diagnóstico final clasificó 8 pacientes como P/PP (16,3%), 29 VUS (59,3%), 1 PB (2%) y 11 negativos (22,4%).
En MCD, el rendimiento diagnóstico fue 12,9% vs. 13,8% en controles (OR 0,92; IC95% 0,23-2,74; p=1,00). En MCH fue 16,6% vs. 16,3% (OR 1,01; IC95% 0,10-4,94; p=1,00), identificándose la variante TRIM63 p.(Cys23Tyr) en homocigosis. En MCA, el rendimiento diagnóstico fue 20% vs. 23,7% (OR 0,80; IC95% 0,01-8,87; p=1,00).

Conclusiones: Los pacientes de origen marroquí con miocardiopatía presentan un rendimiento diagnóstico similar al observado en cohortes control, aunque con elevada proporción de VUS. Estos hallazgos apoyan incrementar la

representación de estas poblaciones en estudios genéticos para mejorar la interpretación genética.

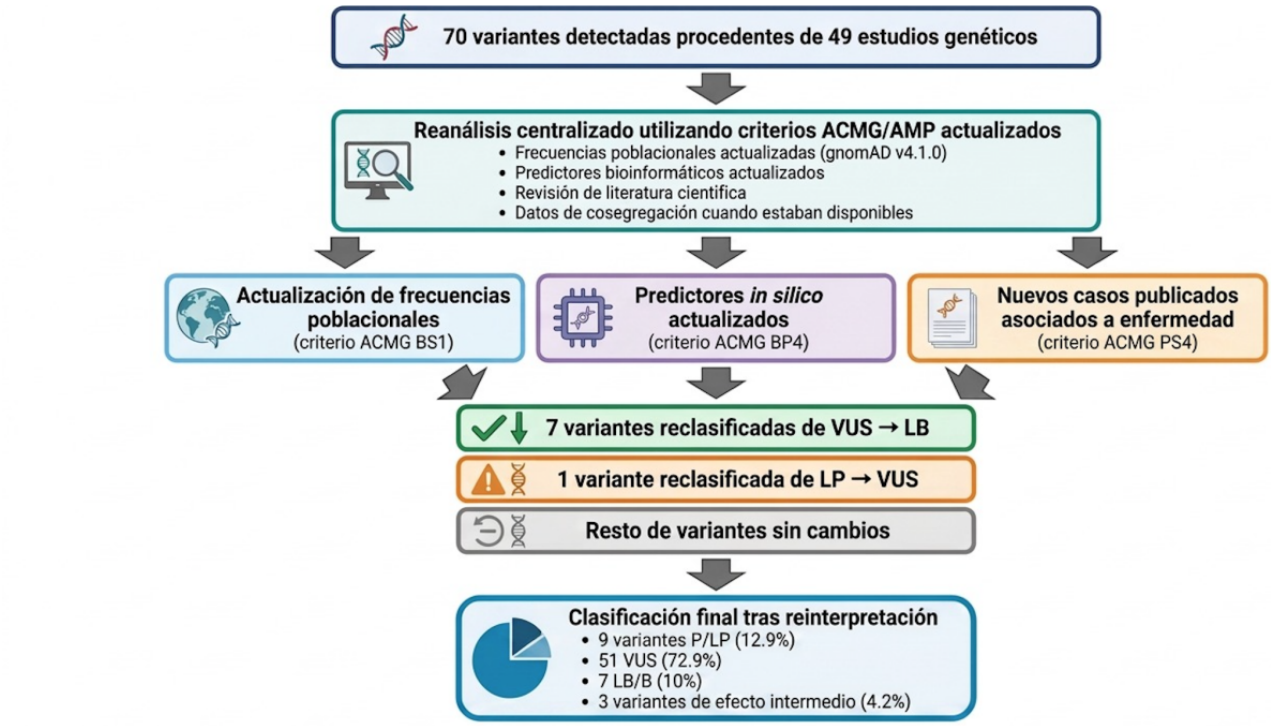


Figura 2. *Flujo de reinterpretación centralizada de todas las variantes genéticas.*

Características basales de los pacientes de origen marroquí con miocardiopatías

Edad al diagnóstico (años)	39.4 (± 18.0)
Sexo (varón)	35 (71,4%)
Tipo de miocardiopatía	
- Miocardiopatía Dilatada (MCD)	31 (63,3%)
- Miocardiopatía Hipertrófica (MCH)	12 (24,5%)
- Miocardiopatía Restrictiva (MCR)	1 (2,0%)
- Miocardiopatía Arritmogénica (MCA)	5 (10,20%)
Antecedentes de consanguinidad[1]	6 (13%)
Historia Familiar de Miocardiopatía	11 (24,40%)
Historia Familiar de Muerte Súbita	6 (13%)
Resultados del estudio genético	
- Negativo (sin variantes detectadas)	11 (22,40%)
- Con variantes detectadas	38 (77,60%)
Clasificación en función de patogenicidad	
- Benignas o Probablemente benignas (B/PB)	0 (0%)
- Variantes de significado incierto (VUS)	29 (76,3%)
- Patogénicas o Probablemente Patogénicas (P/PP)	9 (23,60%)
Grosor del Septo Interventricular -SIV- (en MCH)	19,4 (± 5,8)
Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo -FEVI- (en MCD)	25,0 (± 8,4%)
Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo -DTDVI- (en MCD)	65,8 (± 10,1)

Consanguinidad fue autodeclarada y definida como enlace entre primos hermanos. MCD: Miocardiopatía dilatada. MCH: Miocardiopatía Hipertrófica. MCR: Miocardiopatía restrictiva. MCA: Miocardiopatía arritmogénica. B/PB: Benignas o Probablemente Benignas. VUS: Variantes de significado incierto. P/PP: Patogénicas o Probablemente Patogénicas. SIV: Septo Interventricular. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. DTDVI: Diámetro telediastólico del Ventrículo Izquierdo.