

Artículo original

Nueva mutación fundadora en MYBPC3: comparación fenotípica con la mutación de MYBPC3 más frecuente en España



María Sabater-Molina^{a,*}, Daniel Saura^b, Esperanza García-Molina Sáez^a, Josefa González-Carrillo^b, Luis Polo^c, Inmaculada Pérez-Sánchez^a, María del Carmen Olmo^b, María José Oliva-Sandoval^b, Roberto Barriales-Villa^d, Pablo Carbonell^e, Domingo Pascual-Figal^b y Juan R. Gimeno^b

^a Unidad de Cardiopatías Hereditarias, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

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

^c Departamento de Patología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^d Unidad de Cardiopatías Hereditarias, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^e Centro de Bioquímica y Genética Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2016

Aceptado el 23 de junio de 2016

On-line el 28 de octubre de 2016

Palabras clave:

Miocardiopatía

Hipertrofia

Mutación en MYBPC3

Muerte súbita

Proteína truncada

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las mutaciones en MYBPC3 son causa de miocardiopatía hipertrófica (MCH). A pesar de que la mayoría de ellas producen una proteína truncada, la gravedad del fenotipo es diversa. Se describe el fenotipo clínico de una nueva mutación en MYBPC3, p.Pro108Alafs*9, presente en 13 familias del sur de España, y se compara con la mutación de MYBPC3 con mayor prevalencia en dicha región (c.2308 + 1 G > A).

Métodos: Se estudió a 107 familiares de 13 casos índice que tenían diagnóstico de MCH y portaban la mutación p.Pro108Alafs*9. Se realizó un análisis del árbol genealógico, junto con una evaluación clínica y determinación del genotipo.

Resultados: Se identificó en total a 54 portadores de la mutación p.Pro108Alafs*9, de los que 39 tenían MCH. Hubo 5 casos de muerte súbita en las 13 familias. La penetrancia de la enfermedad aumentaba a medida que se incrementaba la edad, y los pacientes con MCH fueron con más frecuencia varones, y estos contrajeron la enfermedad más precozmente que las mujeres. El fenotipo fue similar en la p.Pro108Alafs*9 y la c.2308 + 1 G > A, pero se observaron diferencias en varios factores de riesgo y en la supervivencia. Hubo tendencia a mayor masa ventricular izquierda en la p.Pro108Alafs*9 que en la c.2308 + 1 G > A. La resonancia magnética cardiaca reveló una extensión y un patrón de fibrosis similares en ambas.

Conclusiones: La mutación p.Pro108Alafs*9 se asoció a MCH, alta penetrancia y aparición de la enfermedad a mediana edad.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

A Novel Founder Mutation in MYBPC3: Phenotypic Comparison With the Most Prevalent MYBPC3 Mutation in Spain

ABSTRACT

Introduction and objectives: Mutations in MYBPC3 are the cause of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Although most lead to a truncating protein, the severity of the phenotype differs. We describe the clinical phenotype of a novel MYBPC3 mutation, p.Pro108Alafs*9, present in 13 families from southern Spain and compare it with the most prevalent MYBPC3 mutation in this region (c.2308 + 1 G > A).

Methods: We studied 107 relatives of 13 index cases diagnosed as HCM carriers of the p.Pro108Alafs*9 mutation. Pedigree analysis, clinical evaluation, and genotyping were performed.

Results: A total of 54 carriers of p.Pro108Alafs*9 were identified, of whom 39 had HCM. There were 5 cases of sudden death in the 13 families. Disease penetrance was greater as age increased and HCM patients were more frequently male and developed disease earlier than female patients. The phenotype was similar in p.Pro108Alafs*9 and in c.2308 + 1 G > A, but differences were found in several risk factors and in survival. There was a trend toward a higher left ventricular mass in p.Pro108Alafs*9 vs c.2308 + 1 G > A. Cardiac magnetic resonance revealed a similar extent and pattern of fibrosis.

Conclusions: The p.Pro108Alafs*9 mutation is associated with HCM, high penetrance, and disease onset in middle age.

Full English text available from: www.revespcardiologia.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Cardiomyopathy

Hypertrophy

MYBPC3 mutation

Sudden death

Truncated protein

* Autor para correspondencia: Unidad de Cardiopatías Hereditarias, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, Ctra. Murcia-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.

Correo electrónico: mariasm79es@hotmail.com (M. Sabater-Molina).

Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable
 MCH: miocardiopatía hipertrófica
 MS: muerte súbita
 RTG: realce tardío de gadolinio
 VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la cardiopatía hereditaria más frecuente, y afecta a 1 de cada 500 personas de la población general^{1,2}. Clásicamente, se define como un ventrículo izquierdo (VI) hipertrofiado y no dilatado en ausencia de causa alguna capaz de producir la magnitud de la hipertrofia existente, como una sobrecarga de presión o enfermedades de almacenamiento o infiltrantes^{3,4}. Pueden identificarse mutaciones genéticas en aproximadamente un 60% de los pacientes, y las más frecuentes son las que se dan en los genes que codifican proteínas del sarcómero cardiaco. Estas mutaciones se caracterizan por una penetrancia incompleta y una expresión clínica variable⁵. El gen afectado con más frecuencia es *MYBPC3*, que codifica la proteína de unión a la miosina C^{6,7}. Hasta la fecha se han descrito más de 150 mutaciones causantes de MCH en el *MYBPC3*. A diferencia de otros genes que causan enfermedades, en los que la mayoría de las mutaciones son con cambio de sentido, aproximadamente un 70% de las mutaciones de *MYBPC3* dan lugar a un desplazamiento de marco de lectura y crean un codón de terminación prematuro que da lugar a una proteína truncada en el extremo carboxiterminal^{6,8}. La información existente sobre la correlación entre genotipo y fenotipo continúa siendo poco sólida, y parece que distintas mutaciones en el mismo gen (incluidas las mutaciones con el mismo efecto en la proteína) se comportan de manera diferente por lo que respecta a su forma de presentación y sus consecuencias clínicas⁹⁻¹¹. No obstante, la evidencia existente se basa en un pequeño número de estudios y descripciones procedentes de pequeños grupos de pacientes. El objetivo principal del presente estudio es establecer la patogenicidad de estas mutaciones y describir el fenotipo clínico de una nueva mutación en *MYBPC3* (p.Pro108Alafs*9) presente en 13 familias diferentes del sur de España. El objetivo secundario es comparar el fenotipo de las 2 mutaciones de *MYBPC3* con mayor prevalencia descritas en España: p.Pro108Alafs*9 y c.2308 + 1 G > A (IVS23 + 1 G > A).

MÉTODOS

Puede consultarse el apartado de «Métodos» ampliado en el [material suplementario](#).

Población del estudio

Se incluyó en el estudio a los 13 casos índice con MCH, aparentemente no emparentados (edad, 40,7 ± 14,6 años; 9 varones [75%]), que eran portadores de la misma nueva mutación p.Pro108Alafs*9 en el gen *MYBPC3* (número de acceso de GenBank 4607). A todos los pacientes se les realizó una estratificación del riesgo y se aplicó un tratamiento basado en las guías recomendadas¹². Se elaboró un árbol genealógico de cada paciente, y se examinó a los familiares de primer grado empleando el mismo protocolo. Se compararon los fenotipos correspondientes a las mutaciones p.Pro108Alafs*9 y c.2308 + 1 G > A.

En el apartado «Métodos» ampliado del [material suplementario](#) se puede consultar una descripción detallada del estudio genético, el aislamiento del ARN, la síntesis del ADN complementario, las

amplificaciones del ADN complementario de *MYBPC3*, el análisis con puromicina y el análisis estadístico.

RESULTADOS

Tras identificar una nueva mutación en el gen *MYBPC3* (p.Pro108Alafs*9), se confirmó el efecto fundador. Se evaluó en total a 107 individuos (media de edad, 42,0 ± 20,1 años; 52 varones [48,6%]) de las 13 familias con la mutación p.Pro108Alafs*9. En el estudio clínico, 39 individuos (36,4%) cumplían los criterios diagnósticos de MCH ([tabla 1](#)), se clasificó a 7 (6,5%) como posibles casos de MCH y en 45 (42,1%) se consideró que no había afección clínica¹³. Se excluyó a 16 familiares con anomalías cardíacas no relacionadas.

La mayoría de los pacientes tenían una hipertrofia moderada o grave (20,1 ± 6,7 mm) y 4 tenían una hipertrofia > 30 mm, todos ellos varones. Uno de los portadores presentaba unas características compatibles con falta de compactación ventricular izquierda. Trece portadores tenían síntomas limitantes (clase de disnea III-IV de la *New York Heart Association* [NYHA]) y 14, disfunción sistólica. El 41,0% tenía historia de fibrilación auricular.

Los pacientes con MCH eran con mayor frecuencia varones (p = 0,005). Las mujeres mostraban un inicio de la enfermedad significativamente más tardío, pero tenían más síntomas (NYHA III-IV, el 53,8 frente al 23,1%; p = 0,055) y sufrieron dolor torácico con más frecuencia (p = 0,012) que los varones. El patrón de la hipertrofia, el electrocardiograma y el perfil de riesgo no mostraron diferencias entre los sexos.

El estudio genético de los familiares permitió identificar a 54 portadores (29 varones) y 42 no portadores, mientras que no se dispuso de muestras de ADN de 11 familiares. En total, 39 portadores (72,2%) presentaban MCH, se consideró a 2 (3,7%) como posiblemente afectados y en 13 (24,1%) se consideró que no había afección clínica.

La penetrancia de la enfermedad era mayor a medida que aumentaba la edad, de tal manera que la probabilidad de que se diagnosticara la enfermedad era del 50% a la edad de 44 años ([figura 1A](#)). Los varones tendían a contraer la enfermedad antes que las mujeres (la probabilidad de sufrir MCH a los 38 años los varones y 52 las mujeres era del 50%; p = 0,002) ([figura 1B](#)).

Hubo un total de 5 casos de muerte súbita (MS)/descarga de un desfibrilador automático implantable (DAI) (2 históricos, 1 MS, 2 descargas del DAI apropiadas) (50 ± 13 años; 3 varones) en las 13 familias con la mutación (3 con diagnóstico definitivo de MCH). Se realizó un seguimiento de la cohorte durante una media de 72 ± 53 meses. El único paciente que falleció de MS durante el seguimiento fue un varón de 57 años con antecedentes familiares de MS cardíaca y 2 episodios de síncope. El paciente presentaba una hipertrofia del VI de 20 mm con obstrucción y síntomas limitantes (NYHA IV). Dos mujeres precisaron trasplante cardíaco y 5 pacientes sufrieron un ictus (media de edad, 60 ± 15 años; 3 varones).

Comparación del fenotipo causado por mutaciones de truncamiento en *MYBPC3*

Se comparó el fenotipo de MCH en los 2 grupos de pacientes portadores de las 2 mutaciones diferentes. Ambas mutaciones modifican la longitud total de *MYBPC3* ([figura 2](#)). Las características clínicas de los 39 afectados portadores de la mutación p.Pro108Alafs*9 se compararon con las de los 61 afectados portadores de la mutación c.2308 + 1G > A ([tabla 2](#)).

El fenotipo fue similar en la c.2308 + 1G > A y la p.Pro108Alafs*9. Sin embargo, la proporción de pacientes con un electrocardiograma característico de MCH (55 [90,2%] frente a 29 [74,4%]; p = 0,035), con 2 o más factores de riesgo (27 [44,3%] frente a 9 [23,1%]; p = 0,03) y con un riesgo de MS de O'Mahony en

Tabla 1
Características de los 39 portadores de la mutación p.Pro108Alafs⁹ con afección clínica

	Mujeres	Varones	p
Sujetos	13 (33,3)	26 (66,7)	0,005
Edad (años)	65,5 ± 17,4	50,5 ± 15,9	0,011
Edad al diagnóstico (años)	52,7 ± 15,5	38,4 ± 15,9	0,011
Motivo del diagnóstico			
Incidental	1 (7,7)	7 (26,9)	0,161
Cribado familiar	6 (46,2)	11 (42,3)	0,819
Síntomas	6 (46,2)	8 (30,8)	0,345
Hipertensión	6 (46,2)	9 (34,6)	0,773
EKG anormal	11 (84,6)	18 (69,2)	0,300
Fibrilación auricular	6 (46,2)	10 (38,5)	0,645
HVI máxima (mm)	19,2 ± 4,7	20,5 ± 7,5	0,570
HVI grave (mm)	0 (0,0)	4 (15,4)	0,135
Falta de compactación del VI	0 (0,0)	1 (3,8)	0,474
Obstrucción	4 (30,8)	6 (23,1)	0,604
Obstrucción grave	2 (15,4)	4 (15,4)	1
Patrón			
Ausencia de hipertrofia	1 (7,7)	0 (0,0)	0,126
Septal	5 (38,5)	11 (42,3)	0,946
Concéntrica	2 (15,4)	4 (15,4)	0,877
Otras	5 (38,5)	11 (42,3)	0,818
Aurícula izquierda (mm)	43,5 ± 9,5	45,5 ± 7,7	0,493
DTDVI (mm)	45,5 ± 4,3	44,9 ± 7,8	0,796
Disfunción sistólica	4 (33,3)	10 (43,5)	0,561
Insuficiencia mitral III-IV	2 (15,4)	3 (11,5)	0,735
NYHA III-IV	7 (53,8)	6 (23,1)	0,055
Síncope	3 (23,1)	4 (15,4)	0,555
Palpitaciones	4 (30,8)	5 (19,2)	0,420
Dolor torácico	7 (53,8)	4 (15,4)	0,012
TVNS	3 (23,1)	7 (26,9)	0,795
RAPA	1 (7,7)	5 (19,2)	0,346
Número de factores de riesgo*			
0	2 (15,4)	7 (26,9)	0,420
1	8 (61,5)	13 (50,0)	0,496
2	1 (7,7)	3 (11,5)	0,709
≥ 3	2 (15,4)	3 (11,5)	0,735
Número medio de factores de riesgo	1,4 ± 1,3	1,1 ± 0,9	0,406
Modelo de predicción del riesgo de O'Mahony	3,2 ± 3,8	3,4 ± 2,0	0,858
> 4%	2 (15,4)	8 (30,8)	0,300
> 6%	1 (7,7)	1 (3,8)	0,608
Eventos (seguimiento)			
Muerte súbita	0 (0,0)	1 (3,8)	0,474
Reanimación de parada cardíaca	0 (0,0)	0	—
Descarga del DAI	0 (0,0)	2 (7,6)	0,304
Combinación de MS/PC/descarga del DAI	0 (0,0)	3 (11,5)	0,202
Muerte por insuficiencia cardíaca	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Trasplante	2 (15,4)	0 (0,0)	0,040
Ictus	2 (15,4)	3 (11,5)	0,735

DAI: desfibrilador automático implantable; DTDVI: diámetro telediastólico del VI; EKG: electrocardiograma; HVI: grosor de la pared del VI; MS: muerte súbita; NYHA: clase de disnea de la *New York Heart Association*; PC: parada cardíaca; RAPA: respuesta anormal de la presión arterial durante el ejercicio; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida en monitorización Holter; VI: ventrículo izquierdo.

HVI grave: si HVI máximo ≥ 30 mm; obstrucción: gradiente de tracto de salida del VI > 30 mmHg; obstrucción grave: gradiente de tracto de salida del VI ≥ 90 mmHg; patrón 2: subtipo morfológico de hipertrofia según McKenna et al.¹³; aurícula izquierda: diámetro de la aurícula izquierda (mm); Henry (%): porcentaje del DTDVI esperado; dolor torácico: dolor torácico con el esfuerzo.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* (0-6). Se tuvieron en cuenta los factores de riesgo para la MS, TVNS, RAPA si edad < 45 años, antecedentes familiares de MS: síncope, HVI grave y gradiente grave (> 90 mmHg).

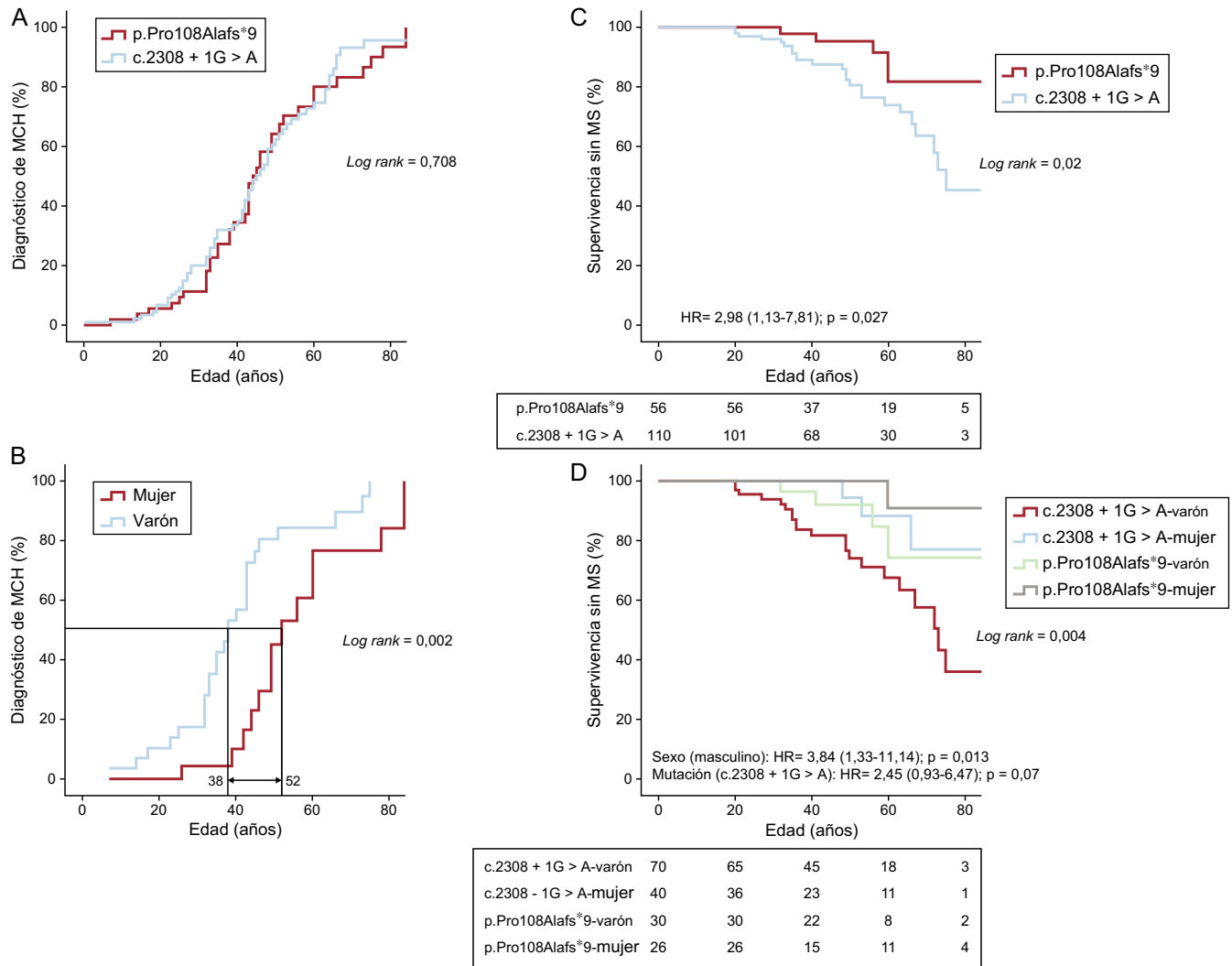


Figura 1. A: penetrancia de la enfermedad (miocardiopatía hipertrófica) en los portadores de 2 mutaciones: p.Pro108Alafs*9 frente a c.2308 + 1G > A. B: penetrancia de la enfermedad (miocardiopatía hipertrófica) en los portadores de la mutación p.Pro108Alafs*9. C: supervivencia libre de muerte súbita/descarga del desfibrilador automático implantable de los 2 grupos de portadores de diferentes mutaciones. D: supervivencia libre de muerte súbita de los portadores de 1 de las 2 mutaciones, por sexo. En A y B se incluyó a los 54 portadores de p.Pro108Alafs*9 (39 afectados, 2 posiblemente afectados y 13 no afectados) y 86 portadores de c.2308 + 1G > A (61 afectados y 25 no afectados). En C y D, se incluyó a los 53 portadores vivos y 3 casos de muerte súbita (2 históricos, 1 de muerte súbita) con la mutación p.Pro108Alafs*9 y 90 portadores vivos y 20 casos de muerte súbita (17 históricos, 2 de parada cardiaca reanimada, 1 de muerte súbita) con la mutación c.2308 + 1G > A. Dos descargas apropiadas del desfibrilador automático implantable en el primer grupo y 4 en el segundo se consideraron equivalentes de muerte súbita para los fines del análisis de la supervivencia. El número total de individuos incluidos en el análisis fue 166 («Métodos» del material suplementario). DAI: desfibrilador automático implantable; HR: hazard ratio; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MS: muerte súbita.

5 años > 6% (12 [19,7%] frente a 2 [5,1%]; $p = 0,041$) fue significativamente superior entre los portadores de c.2308 + 1G > A que entre los portadores de p.Pro108Alafs*9. El número de episodios de MS/descarga del DAI durante el seguimiento fue similar entre los portadores de c.2308 + 1G > A y de p.Pro108Alafs*9 (7 [11,5%] frente a 3 [7,8%]; $p = 0,5$).

El desarrollo de la hipertrofia en los 2 grupos de portadores fue similar a lo largo de su vida, tal como refleja la semejanza en la curva de probabilidad del diagnóstico de MCH en los 2 grupos. La penetrancia de la enfermedad aumentaba a un ritmo regular durante la vida a partir de los 20 años, siguiendo una forma sigmoidea (figura 1A). Al incluir a todos los pacientes vivos de la cohorte y los casos de MS (históricos y prospectivos, véase el apartado «Métodos»), la supervivencia en cuanto a la MS/descarga del DAI fue significativamente menor en el grupo con la mutación c.2308 + 1G > A que en el grupo de p.Pro108Alafs*9. El riesgo de MS/descarga del DAI fue mayor en el grupo de c.2308 + 1G > A que en el grupo de p.Pro108Alafs*9 (hazard ratio [HR] = 2,98; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,13-7,81; $p = 0,02$) (figura 1C).

En el análisis de Kaplan-Meier, la peor supervivencia en cuanto a MS/descarga del DAI fue la de los varones portadores de la mutación c.2308 + 1G > A, mientras que entre los portadores de p.Pro108Alafs*9 la mejor fue la de las mujeres (figura 1D). En el análisis multivariable, el sexo masculino fue un factor predictivo de MS/descarga del DAI (HR = 3,84; IC95%, 1,33-11,14; $p = 0,013$ y hubo tendencia a mayor riesgo con la mutación c.2308 + 1G > A (HR = 2,45; IC95%, 0,93-6,47; $p = 0,07$). No hubo diferencias significativas en la supervivencia sin insuficiencia cardiaca (NYHA III-IV) o fibrilación auricular entre los 2 grupos ni según el sexo (datos no presentados).

Caracterización mediante resonancia magnética cardiaca

Se obtuvo una resonancia magnética cardiaca de 23 pacientes (8 con p.Pro108Alafs*9 y 15 con c.2308 + 1G > A) (media de edad, 44 ± 15 años; 17 varones y 6 mujeres). Hubo tendencia a una masa ventricular izquierda mayor en el grupo de p.Pro108Alafs*9 que en el

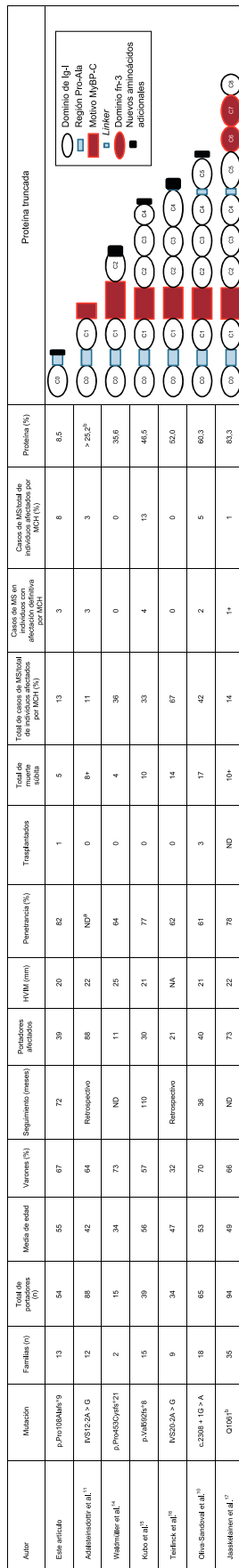


Figura 2. Resumen de los estudios de mutaciones en MYBPC3 causantes de una posible proteína truncada. HWI: grosor máximo de la pared ventricular izquierda; MCH: miocardiopatía hipertrofica; MS: muerte súbita; ND: no disponible. ^aSolo se incluyó a los portadores afectados. ^bNo publicado.

de c.2308 + 1G > A (269,1 ± 138,4 frente a 173,2 ± 80,2 g; p = 0,057; p indexado = 0,053) (figura 3). En 18 pacientes (78,3%) se observó realce tardío de gadolinio (RTG) (7 [87,5%] del grupo de p.Pro108Alafs*9 y 11 [73,3%] del grupo de c.2308 + 1G > A; p = 0,9). Los patrones de RTG fueron similares en los 2 grupos. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto al patrón de fibrosis. Predominaba un patrón de unión ventricular derecha-izquierda en los portadores de la mutación p.Pro108Alafs*9 (50,0%), mientras que en los portadores de la mutación c.2308 + 1G > A predominaba un patrón difuso septal (40,0%). No hubo diferencias en la masa con RTG ni en el porcentaje con RTG entre los dos grupos (39,9 ± 46,8 frente a 24,6 ± 31,3 g; p = 0,3; el 12,4 ± 11,5% frente al 13,9 ± 11,2%; p = 0,8 para los portadores de la p.Pro108Alafs*9 y la c.2308 + 1G > A respectivamente) (figura 4).

La presencia de la mutación p.Pro108Alafs*9 fue un factor independiente predictivo de la masa del VI (absoluta e indexada) (para la masa del VI indexada, HR = 2,31; IC95%, 4,8-96,1; p = 0,032). El tipo de mutación no fue un factor independiente predictivo del RTG absoluto o el porcentaje de RTG.

Sufrieron un evento arrítmico 2 pacientes (8,7%) de los que se disponía de resonancia magnética cardiaca (1 parada cardiaca reanimada y 1 descarga del DAI). Ambos pacientes eran portadores de la mutación c.2308 + 1G > A y tenían un patrón de RTG indicativo de fibrosis septal difusa (el 10 y el 33% de RTG de la masa total del VI).

El registro de monitorización Holter de 6 pacientes (26,0%) presentó taquicardia ventricular no sostenida; 3 de ellos (50,0%) presentaron RTG. La puntuación del riesgo de MS no se asoció a la presencia de RTG (puntuación de MS, 4,2 ± 2,3 frente a 3,2 ± 1,6 para la ausencia y la presencia de RTG respectivamente; p = 0,3). La taquicardia ventricular no sostenida y la puntuación del riesgo de MS no se asociaron a la masa del VI ni al RTG.

Estudio histológico

El estudio histopatológico de un corazón explantado de una mujer portadora de p.Pro108Alafs*9 mostró una hipertrofia concéntrica grave y una fibrosis intersticial difusa (figura A, figura B y figura C del material suplementario). A esta paciente se le diagnosticó MCH a los 44 años. No había evidencia alguna de obstrucción. Las ecocardiografías previas al trasplante revelaron una cavidad del VI pequeña y una disfunción diastólica grave, que se consideró que era la causa de los síntomas limitantes. A pesar del tratamiento médico, la paciente precisó trasplante a los 68 años.

El estudio histológico de un varón trasplantado, portador de la mutación c.2308 + 1G > A, mostró grandes áreas de necrosis transmural y heterogéneas (figura D, figura E y figura F del material suplementario). Se diagnosticó MCH al paciente a los 26 años, con síntomas asociados a obstrucción. Después de 23 años de seguimiento, sufrió disfunción sistólica y recibió un trasplante a los 49 años. El examen del órgano mostró un corazón dilatado, con fibrosis extensa, desorganización e hipertrofia.

Además de ser un par de casos ilustrativos, servirían para desarrollar la hipótesis de que los portadores de una mutación causal podrían desarrollar un patrón específico de fibrosis que no se pudo demostrar en los resultados de la resonancia magnética cardiaca.

Mutaciones de truncamiento en MYBPC3

Con objeto de investigar qué transcritos eran producidos por la mutación c.2308 + 1G > A y determinar si los transcritos truncados eran degradados por el sistema de degradación del ARN mediado por mutaciones terminadoras, se cultivaron linfocitos de portadores de las 2 mutaciones con puromicina, un inhibidor de la traducción.

Tabla 2

Comparación de las características clínicas de los portadores afectados de miocardiopatía hipertrófica de una de las dos mutaciones más prevalentes en nuestra región: p.Pro108Alafs*9 y c.2308 + 1G > A

	p.Pro108Alafs*9	c.2308 + 1G > A	Total	p
<i>Sujetos</i>	39 (39,0)	61 (61,0)	100 (100,0)	
<i>Varones</i>	26 (66,7)	43 (70,5)	69 (69,0)	0,687
<i>Edad (años)</i>	55,5 ± 17,7	52,9 ± 17,3	53,9 ± 17,4	0,471
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	43,2 ± 17,0	42,3 ± 17,6	42,7 ± 17,4	0,816
<i>Motivo del diagnóstico</i>				
<i>Incidental</i>	8 (21,1)	9 (15,0)	17 (17,3)	0,441
<i>Cribado familiar</i>	16 (42,1)	24 (40,0)	40 (40,8)	0,836
<i>Síntomas</i>	14 (36,8)	27 (45,0)	41 (41,8)	0,425
<i>Hipertensión</i>	15 (38,5)	21 (34,4)	36 (36,0)	0,261
<i>ECG anormal</i>	29 (74,4)	55 (90,2)	84 (84,0)	0,035
<i>Fibrilación auricular</i>	16 (41,0)	18 (29,5)	34 (34,0)	0,236
<i>HVI máximo (mm)</i>	20,1 ± 6,7	20,9 ± 5,6	20,6 ± 6,0	0,506
<i>HVI grave (mm)</i>	4 (10,3)	5 (8,2)	9 (9,0)	0,726
<i>Falta de compactación del VI</i>	1 (2,6)	3 (4,9)	4 (4,0)	0,558
<i>Obstrucción</i>	10 (25,6)	15 (24,6)	25 (25,0)	0,906
<i>Obstrucción grave</i>	5 (15,4)	6 (10,0)	12 (12,1)	0,422
<i>Patrón</i>				
<i>Ausencia de hipertrofia</i>	1 (3,8)	2 (3,3)	3 (3,5)	0,905
<i>Septal</i>	16 (61,5)	45 (75,0)	61 (70,9)	0,207
<i>Concéntrica</i>	6 (23,1)	8 (13,3)	14 (16,3)	0,261
<i>Apical</i>	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,2)	0,508
<i>Aurícula izquierda (mm)</i>	44,8 ± 8,3	43,7 ± 6,1	44,1 ± 7,0	0,467
<i>DTDVI (mm)</i>	45,1 ± 6,7	43,7 ± 7,2	44,2 ± 7,0	0,346
<i>Disfunción sistólica</i>	14 (40,0)	26 (44,1)	40 (42,6)	0,7
<i>Función diastólica</i>				
<i>Seudonormal</i>	4 (20,0) ^b	24 (44,4) ^b	28 (37,8) ^b	0,054
<i>Restringida</i>	0 (0,0) ^b	2 (3,7) ^b	2 (2,7) ^b	0,383
<i>Insuficiencia mitral III-IV</i>	5 (12,8)	2 (3,3)	7 (7,0)	0,068
<i>NYHA III-IV</i>	13 (33,3)	17 (27,8)	30 (30,0)	0,560
<i>Síncope</i>	5 (16,1)	8 (14,3)	13 (14,9)	0,817
<i>Palpitaciones</i>	8 (25,8)	15 (26,8)	23 (26,4)	0,921
<i>Dolor torácico</i>	9 (29,0)	8 (14,3)	17 (19,5)	0,097
<i>TVNS</i>	10 (25,6)	22 (36,1)	32 (32,0)	0,276
<i>RAPA</i>	6 (15,4)	12 (19,7)	18 (18,0)	0,586
<i>DAI implantados</i>	4 (10,3)	16 (26,2)	20 (20,0)	0,051
<i>Número de factores de riesgo^a</i>				
<i>0</i>	9 (23,1)	10 (16,4)	19 (19,0)	0,406
<i>1</i>	21 (53,8)	24 (39,3)	45 (45,0)	0,155
<i>2</i>	4 (10,3)	17 (27,9)	21 (21,0)	0,035
<i>≥ 3</i>	5 (12,8)	10 (16,4)	15 (15,0)	0,626
<i>Número medio de factores de riesgo</i>	1,20 ± 1,10	1,50 ± 1,10	1,38 ± 1,10	0,142
<i>Predicción del riesgo medio según el modelo de O'Mahony</i>				
<i>> 4%</i>	10 (25,6)	7 (11,5)	17 (17,0)	0,066
<i>> 6%</i>	2 (5,1)	12 (19,7)	14 (14,0)	0,041
<i>Eventos (seguimiento)</i>				
<i>MS</i>	1 (2,6)	1 (1,6)	2 (2,0)	0,747
<i>Reanimación de PC</i>	0 (0,0)	2 (3,3)	2 (2,0)	0,253
<i>Descarga de DAI</i>	2 (5,2)	4 (6,6)	6 (6,0)	0,769
<i>Combinación de MS/PC/descarga de DAI</i>	3 (7,8)	7 (11,5)	10 (10,0)	0,538
<i>Muerte por insuficiencia cardíaca</i>	0 (0,0)	4 (6,6)	4 (4,0)	0,103
<i>Trasplante</i>	2 (5,2)	1 (1,6)	3 (3,0)	0,318
<i>Cardíacos combinados</i>	5 (12,8)	12 (19,7)	17 (17,0)	0,374
<i>Ictus</i>	5 (12,8)	3 (4,9)	8 (8,0)	0,155

DAI: desfibrilador automático implantable; DTDVI: diámetro telediastólico del VI; ECG: electrocardiograma; HVI: grosor de la pared del VI; MS: muerte súbita; NYHA: clase de disnea de la *New York Heart Association*; PC: parada cardíaca; RAPA: respuesta anormal de la presión arterial durante el ejercicio; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida en monitorización Holter; VI: ventrículo izquierdo.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a (0-6). Se tuvieron en cuenta los factores de riesgo para la muerte súbita: TVNS, RAPA si edad < 45 años, antecedentes familiares de muerte súbita, síncope, HVI grave y gradiente grave (> 90 mmHg).

^b Según los datos disponibles. HVI grave: si HVI máximo ≥ 30 mm; obstrucción: gradiente de tracto de salida del VI > 30 mmHg; obstrucción grave: gradiente de tracto de salida del VI ≥ 90 mmHg; patrón 2: subtipo morfológico de hipertrofia según McKenna et al¹³; aurícula izquierda: diámetro de la aurícula izquierda (mm); Henry (%): porcentaje del DTDVI esperado; dolor torácico: dolor torácico con el esfuerzo; cardíacos combinados: muerte cardíaca (MS, muerte por insuficiencia cardíaca), PC, descarga de DAI y trasplante.

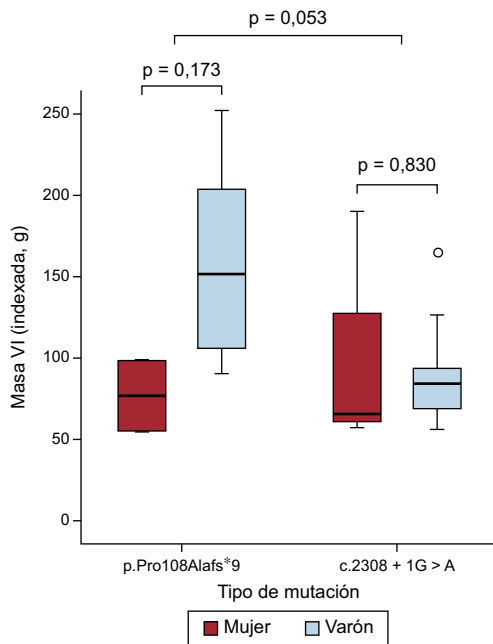


Figura 3. Comparación de la masa ventricular izquierda de los portadores de las 2 mutaciones, por sexo. El recuadro define el intervalo intercuartílico y la mediana se indica con la línea horizontal. VI: ventrículo izquierdo.

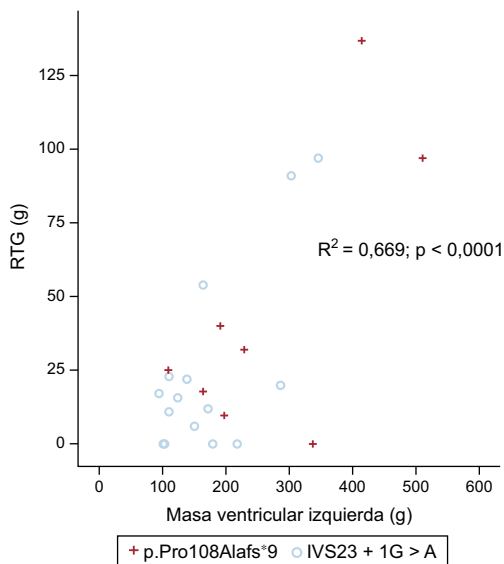


Figura 4. Correlación entre el realce tardío de gadolinio y la masa ventricular izquierda en los portadores de las 2 mutaciones. RTG: realce tardío de gadolinio.

La mutación c.2308 + 1G > A es una transición de G > A localizada en el sitio donador 3' del intrón 23 del gen *MYBPC3* que inactiva este sitio de corte y empalme. Esta mutación produce sitios de corte y empalme alternativos, que dieron lugar a 2 transcritos de mayor longitud (4.515 y 4.761 pb) que el transcrito natural (*wildtype*) (4.217 pb) al cultivar los linfocitos con puromicina. No obstante, solo se observó el alelo natural cuando los linfocitos se cultivaron sin puromicina, lo cual indica que los transcritos aberrantes generados por esta variante eran degradados con independencia de su longitud. Lo mismo ocurrió cuando se analizó el ARN mensajero de un portador de p.Pro108Alafs*9; en sangre, solo se expresó el alelo natural.

La mutación p.Pro108Alafs*9 es una inserción de los nucleótidos GCTGCCCCCTGCC en la posición 29 del exón 3. Esta inserción produce también un cambio en el marco de lectura: el ADN complementario aberrante da lugar a 107 residuos de aminoácidos normales de *MYBPC3* y luego 8 aminoácidos nuevos, seguidos de un codón de parada prematuro en una región rica en prolina-alanina (Ala-Pro). Esto debería producir una proteína truncada muy corta de 116 aminoácidos (–91%) que carece del dominio de *MYBPC3* que contiene los lugares de fosforilación y los lugares de unión de titina y miosina, en lugar de la proteína de tipo natural formada por 1.275 aminoácidos.

En la figura 2 se muestran las distintas mutaciones descritas anteriormente en *MYBPC3*, cada una de las cuales produce péptidos de longitudes diferentes^{10,11,14–17}. La penetrancia varía entre el 62 y el 82%, sin que haya asociación alguna con la posición de la mutación en *MYBPC3*. Por el contrario, puede observarse una tendencia al aumento de la prevalencia de MS que es proporcional a la longitud del transcrito, que es del 13% para el más corto (p.Pro108Alafs*9) y máximo (67%) para el segundo más largo (IVS20-2A > G). El de mayor longitud, Q1061*, no sigue esta tendencia y la prevalencia de MS es baja.

Estudio *in silico*

Se estudió la patogenicidad de la mutación p.Pro108Alafs*9 empleando los criterios modificados utilizados anteriormente por Van Spaendonck-Zwarts et al.¹⁸ Una lista de las características específicas de la mutación basada en un análisis *in silico* realizado con el programa informático de interpretación de las mutaciones MutationTaster y la frecuencia en la población de control predijo esta variante como causa de la enfermedad con una probabilidad de 1¹⁹. Fue necesario un estudio familiar para evaluar la cosegregación y finalmente para clasificar la variante como patogénica.

DISCUSIÓN

Fenotipo clínico de la mutación p.Pro108Alafs*9

En el presente estudio se describe una nueva mutación identificada en 54 portadores de 13 familias. En total, el 72% de nuestros portadores de la mutación p.Pro108Alafs*9 tenían MCH. Nuestro estudio confirma la asociación entre la mutación p.Pro108Alafs*9 en *MYBPC3* y la enfermedad con una cosegregación familiar del 100%.

Los pacientes afectados por la mutación p.Pro108Alafs*9 se caracterizan por una hipertrofia septal asimétrica con presencia de obstrucción en aproximadamente un 25% de los casos, alta penetrancia e inicio de la enfermedad a mediana edad (43 ± 17 años). Los síntomas de insuficiencia cardiaca son predominantes, mientras que la MS es una complicación muy poco frecuente.

De modo similar a lo descrito previamente en otras mutaciones de *MYBPC3*, nuestros pacientes portadores mostraron una penetrancia relacionada con la edad²⁰, con formas similares para ambas mutaciones. Tiene interés señalar que, al igual que en otras 2 series publicadas^{10,21}, hubo un claro predominio del sexo masculino entre los portadores de p.Pro108Alafs*9 afectados, y que los varones tenían una edad inferior a la de las mujeres en el momento del diagnóstico. Sin embargo, no se han demostrado diferencias de penetrancia o del tiempo transcurrido hasta el inicio de la enfermedad entre los sexos en poblaciones amplias de pacientes con MCH^{15,22–24}.

De manera similar a lo indicado por otras series, la mayoría de los portadores afectados se encontraban en NYHA I-II, menos del

20% refirieron síncope y menos del 30% tenían dolor torácico²⁵. En promedio, las mujeres se encontraban en una clase funcional de la NYHA más desfavorable y presentaban dolor torácico con mayor frecuencia. El porcentaje de pacientes con fibrilación auricular en nuestra serie (41%) fue superior al descrito por otros autores^{24,26}.

Comparación fenotípica entre las dos mutaciones

En este estudio se compararon las características fenotípicas de las 2 mutaciones de mayor prevalencia halladas en nuestra región, p.Pro108Alafs*9 y c.2308 + 1G > A. Esta es una de las series más grandes publicadas con una misma mutación en *MYBPC3*¹⁰. La mutación p.Pro108Alafs*9 fue también una mutación fundadora en nuestra cohorte pero, a diferencia de la c.2308 + 1G > A, produjo una tasa de episodios arrítmicos inferior en los pacientes afectados. La supervivencia sin MS/descarga del DAI (casos históricos y prospectivos) fue claramente inferior con la mutación c.2308 + 1G > A que con la p.Pro108Alafs*9. Se han descrito otras mutaciones fundadoras en *MYBPC3*, situadas en diferentes regiones que predicen una proteína truncada en el extremo carboxiterminal debido a un codón de stop (finalización) prematuro^{11,12,14-17,27,28}. Las mutaciones dominantes suelen causar una presión de selección negativa y tienden a desaparecer al cabo de varias generaciones. Algunas de esas mutaciones, como c.2308 + 1G > A, escapan a esta presión de selección y se transmiten durante generaciones debido a que la expresión de la enfermedad no se produce hasta después de alcanzada la edad reproductiva¹⁶.

Los resultados de los estudios de correlación genotipo-fenotipo en la MCH se han visto afectados por el efecto de confusión producido por el pequeño tamaño de las familias, la baja frecuencia de cada mutación causal (< 5%) y el bajo número de familias con mutaciones idénticas²⁹. En general, las mutaciones del gen *MYBPC3* se asocian a una media de edad de inicio de los síntomas más avanzada, una menor incidencia de MS y un curso clínico relativamente benigno, si bien no ha habido diferencias del fenotipo clínico atribuibles al tipo específico de mutación de *MYBPC3*³⁰. En consecuencia, la elevada prevalencia de estas mutaciones fundadoras brinda la oportunidad de definir sus perfiles clínicos.

Longitud del transcrito y fenotipo

La vía de degradación mediada por mutaciones con cambio de sentido es un sistema de vigilancia del ARN mensajero en el que es característico que se degraden los transcritos que contienen codones de terminación prematura, con objeto de prevenir la traducción de transcritos innecesarios o aberrantes. Un fenotipo relativamente más leve podría deberse a mutaciones con cambio de sentido que activen esta vía de degradación del ARN, con lo que reducen la expresión negativa dominante y dan lugar a una haploinsuficiencia^{20,31,32}. Se sabe que los cMYBPC truncados son degradados preferentemente por el sistema ubiquitina-proteasoma, lo cual puede deteriorar la capacidad proteolítica de dicho sistema^{33,34}.

La longitud del transcrito de ARN mensajero podría tener un papel en el perfil de riesgo diferente para cada mutación. Se han observado diferencias importantes en las células cardíacas con *MYBPC3* mutado en lo que respecta a la longitud del transcrito proteico: a) la sobreexpresión de los cMYBPC truncados humanos en ratones transgénicos produjo unas cantidades de proteína notablemente inferiores, directamente correlacionadas con el tamaño de la proteína; b) las proteínas de mayor tamaño tienen mayor probabilidad de incorporarse al sarcómero, y c) las proteínas de menor tamaño son más propensas a bloquear el sistema de

degradación ubiquitina-proteasoma, lo que da lugar a la formación de agregados de proteínas truncadas y aumento de la concentración citosólica de otras proteínas que intervienen en el crecimiento y la atrofia muscular y la apoptosis^{33,35}. El sistema ubiquitina-proteasoma desempeña también un papel en la degradación de los receptores adrenérgicos β_2 y los canales iónicos.

Tiene interés señalar que la patogenicidad de las mutaciones en titina se ha asociado recientemente con la longitud del transcrito proteico³⁶.

En nuestros resultados se puede apreciar que la longitud del transcrito no afecta a la gravedad de la hipertrofia ni a la penetrancia de la enfermedad, pero sí al perfil de riesgo y el pronóstico de MS, que fue mucho peor en el grupo con transcritos de mayor longitud. Al analizar en detalle otras mutaciones fundadoras que truncan el gen *MYBPC3*, se observa que el número de eventos de MS era proporcional a la longitud del transcrito, excepto en el caso de p.Gln1061* ($p = 0,081$) (tabla 2, «total de casos de MS/total de afectados de MCH»).

Fibrosis y riesgo de muerte súbita

El RTG se ha asociado al perfil de riesgo de MS y la taquicardia ventricular no sostenida en la MCH^{26,37-39}. El patrón de las uniones entre el ventrículo derecho y el VI es el más frecuente y se cree que tiene un pronóstico más benigno que el de los patrones difuso o transmural²⁵. El RTG extenso (> 20% o > 30% de la masa del VI) indica peor sustrato arrítmico^{39,40}.

Aunque los pacientes con la mutación c.2308 + 1G > A de nuestro estudio presentaron una puntuación de MS significativamente peor (perfil de riesgo de MS obtenido con el modelo de O'Mahony) y una peor supervivencia libre de MS en comparación con los pacientes con la mutación p.Pro108Alafs*9, el supuesto sustrato arrítmico no se observó en el subgrupo de pacientes examinados con resonancia magnética cardíaca. El grado y el patrón de RTG fueron similares en los pacientes con la mutación p.Pro108Alafs*9 y con la mutación c.2308 + 1G > A. Además, y contrariamente a lo que cabría esperar, la masa del VI indexada según el sexo y la edad fue mayor en los portadores de la mutación p.Pro108Alafs*9 que en los de c.2308 + 1G > A ($p = 0,032$).

CONCLUSIONES

La nueva mutación p.Pro108Alafs*9 en *MYBPC3* se asocia con desarrollo de MCH a mediana edad con alta penetrancia. Predominan los síntomas de insuficiencia cardíaca, mientras que la MS es una complicación muy poco común. El riesgo de MS de los portadores de mutaciones en *MYBPC3* podría estar asociado a la longitud del transcrito aberrante, pero esta hipótesis se deberá confirmar en futuros estudios.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento a las familias que aceptaron amablemente participar en el estudio.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado en parte por una subvención nacional de la Sociedad Española de Cardiología-Fundación Española del Corazón (SEC-FEC/2014). Los investigadores forman parte de una red de investigación cardiovascular (RD12/0042/0049,69) y del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, ambos del Instituto de Salud Carlos III-Unión Europea, Fondo

Europeo de Desarrollo Regional, «Una manera de hacer Europa». M. Sabater-Molina, D. Pascual-Figal y J.R. Gimeno trabajan también en la Universidad de Murcia.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La mayor parte de las mutaciones fundadoras en *MYBPC3* asociadas con MCH causan una proteína truncada. No obstante, las diferencias fenotípicas y el pronóstico parecen variar según cuál sea la mutación.
- La guía de la Sociedad Europea de Cardiología recientemente publicada fomenta el empleo de una fórmula para estimar el riesgo de MS en la MCH. Dos variables importantes, como la información genética y la fibrosis (realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardíaca) no se incluyeron en el análisis.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- Se presentan los resultados del análisis y la comparación de 2 cohortes amplias de pacientes portadores de 2 mutaciones de truncamiento distintas en el mismo gen (*MYBPC3*), que se comportan de manera diferente. Una de ellas, la mutación p.Pro108Alafs*9, es nueva y su patogenicidad está clara. La diferencia de pronóstico podría no explicarse por la gravedad de la hipertrofia o el grado de fibrosis.
- Los datos que se presentan aquí y los resultados de una búsqueda bibliográfica indican que habría asociación entre la longitud del transcrito y la proporción de casos de MS. Esta hipótesis concuerda con lo indicado por los experimentos celulares y los resultados de los estudios de patogenicidad de otros genes.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2016.06.025](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.06.025).

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med.* 2004;116:63–65.
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation.* 1995;92:785–789.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002;287:1308–1320.
4. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2703–2738.
5. Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med.* 2013;7:505–516.
6. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 2003;107:2227–2232.
7. Erdmann J, Daehmlow S, Wischke S, et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2003;64:339–349.
8. Carrier L, Bonne G, Bährend E, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin-binding protein C gene (*MYBPC3*) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* 1997;80:427–434.
9. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutations with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:322–330.
10. Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in *MYBPC3*. *Heart.* 2010;96:1980–1984.
11. Adalsteinsdottir B, Teekakirikul P, Maron BJ, et al. Nationwide study on hypertrophic cardiomyopathy in Iceland: evidence of a *MYBPC3* founder mutation. *Circulation.* 2014;130:1158–1167.
12. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1687–1713.
13. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart.* 1997;77:130–132.
14. Waldmüller S, Sakthivel S, Saadi AV, et al. Novel deletions in *MYH7* and *MYBPC3* identified in Indian families with familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35:623–636.
15. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Lifelong left ventricular remodeling of hypertrophic cardiomyopathy caused by a founder frameshift deletion mutation in the cardiac Myosin-binding protein C gene among Japanese. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1737–1743.
16. Teirlinck CH, Senni F, Malti RE, et al. A human *MYBPC3* mutation appearing about 10 centuries ago results in a hypertrophic cardiomyopathy with delayed onset, moderate evolution but with a risk of sudden death. *BMC Med Genet.* 2012;13:105.
17. Jääskeläinen P, Heliö T, Aalto-Setälä K, et al. Two founder mutations in the alpha-tropomyosin and the cardiac myosin-binding protein C genes are common causes of hypertrophic cardiomyopathy in the Finnish population. *Ann Med.* 2013;45:85–90.
18. Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Rijsingen IA, Van den Berg MP, et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:628–636.
19. Schwarz JM, Rödelberger C, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat Methods.* 2010;7:575–576.
20. Tian T, Liu Y, Zhou X, Song L. Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. *Gerontology.* 2013;59:199–205.
21. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet.* 2013;50:228–239.
22. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1778–1785.
23. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27:1933–1941.
24. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001002.
25. Thaman R, Gimeno JR, Reith S, et al. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:398–405.
26. Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart.* 2014;100:465–472.
27. Alders M, Jongbloed R, Deelen W, et al. The 2373insG mutation in the *MYBPC3* gene is a founder mutation, which accounts for nearly one-fourth of the HCM cases in the Netherlands. *Eur Heart J.* 2003;24:1848–1853.
28. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:322–330.
29. Marian AJ. On genetic and phenotypic variability of hypertrophic cardiomyopathy: nature versus nurture. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:331–334.
30. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, et al. Myosin-binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1903–1910.
31. Khajavi M, Inoue K, Lupsis JR. Nonsense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:1074–1081.
32. Holbrook JA, Neu-Yilik G, Hentze MW, Kulozik AE. Nonsense-mediated decay approaches the clinic. *Nat Genet.* 2004;36:801–808.
33. Sarikas A, Carrier L, Schenke C, et al. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by truncated cardiac myosin binding protein C mutants. *Cardiovasc Res.* 2005;66:33–44.
34. Vignier N, Schlossarek S, Fraysse B, et al. Nonsense-mediated mRNA decay and ubiquitin-proteasome system regulate cardiac myosin-binding protein C mutant levels in cardiomyopathic mice. *Circ Res.* 2009;105:239–248.

35. Yang Q, Sanbe A, Osinska H, Hewett TE, Klevitsky R, Robbins J. A mouse model of myosin binding protein C human familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 1998;102:1292–1300.
36. 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.
37. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2014;130:484–495.
38. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:370–377.
39. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:15–23.
40. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1561–1567.