

CAS CLÍNIC

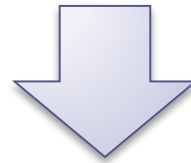
Jordi Lozano Torres

Resident de Cardiologia

Hospital Universitari de la Vall
d'Hebron

- Home de 40 anys
- No antecedents mèdics d'interés

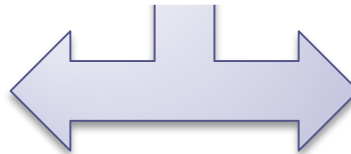
04.06.2014 Exercici físic moderat (carrera 10km)



Mort sobtada

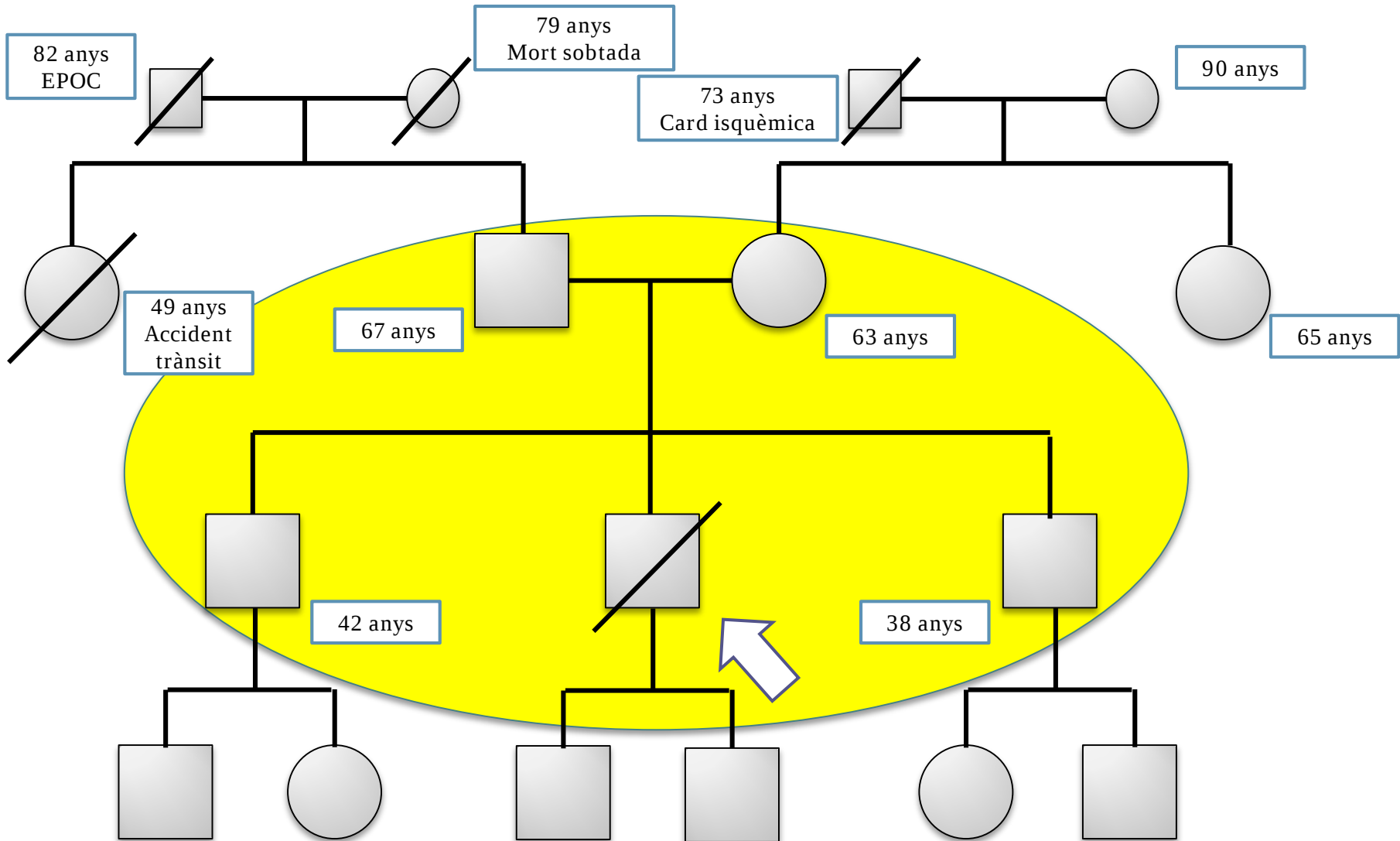
AUTÒPSIA

- Macroscòpica
- Microscòpica
- Molecular

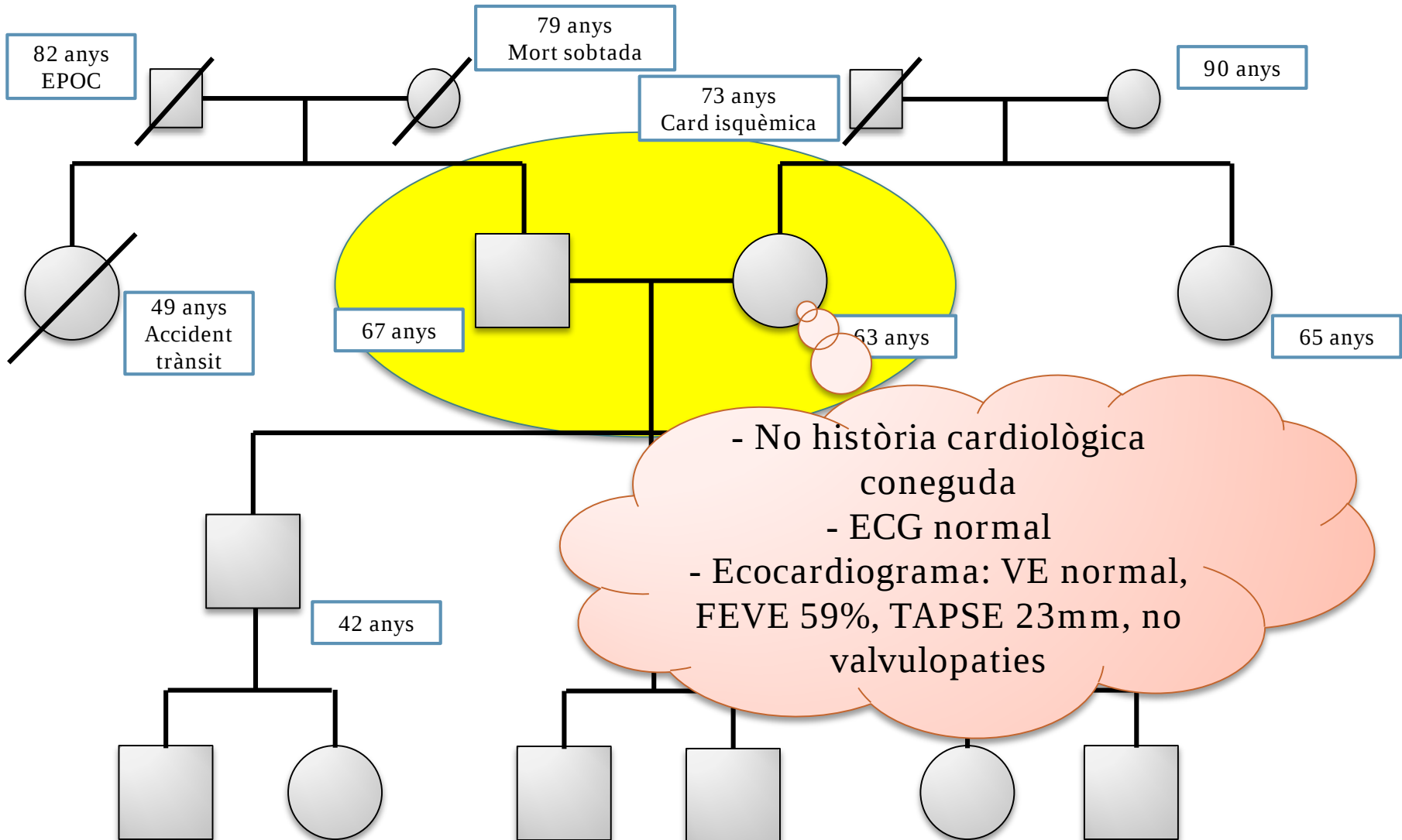


ESTUDI
FAMILIAR

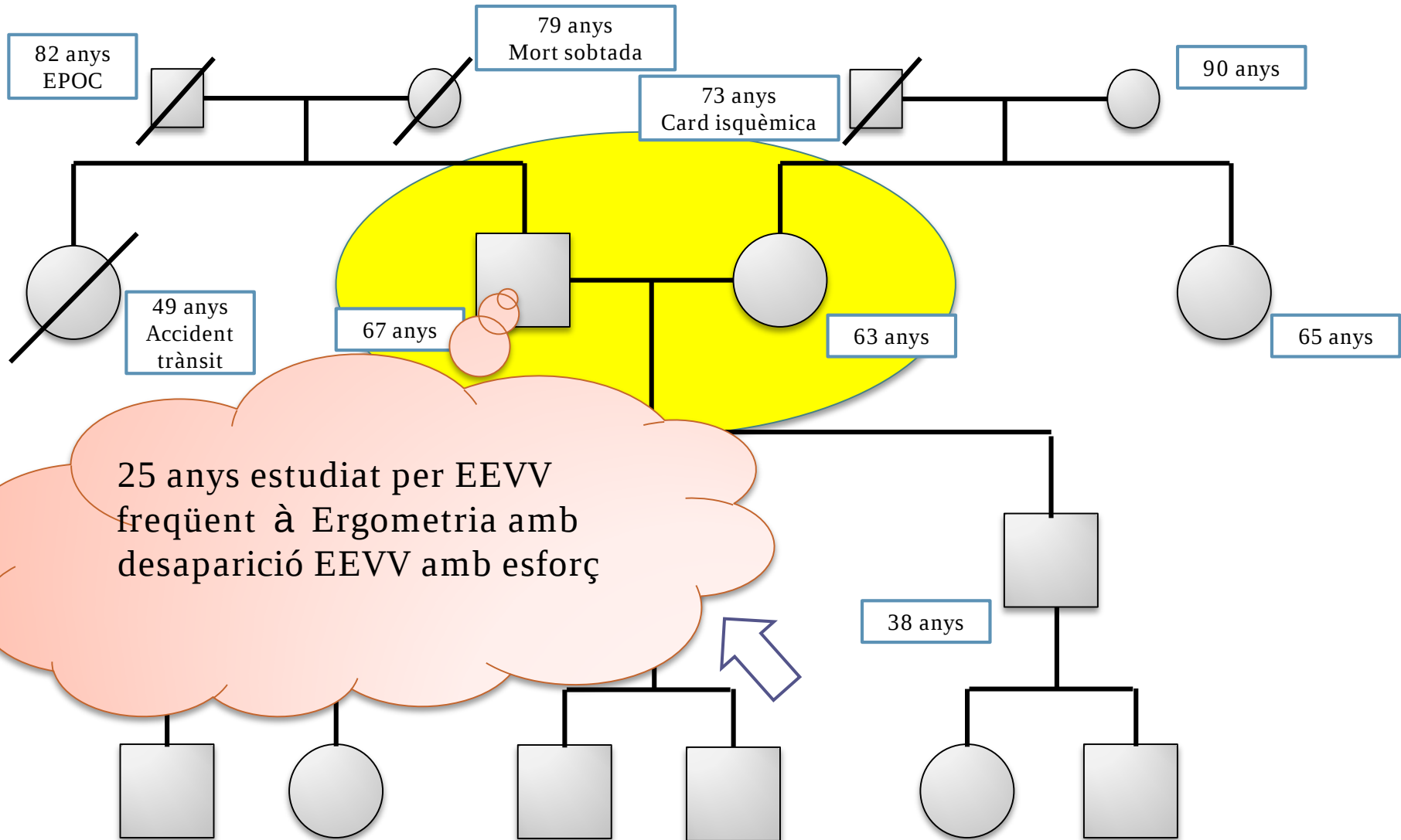
ARBRE FAMILIAR



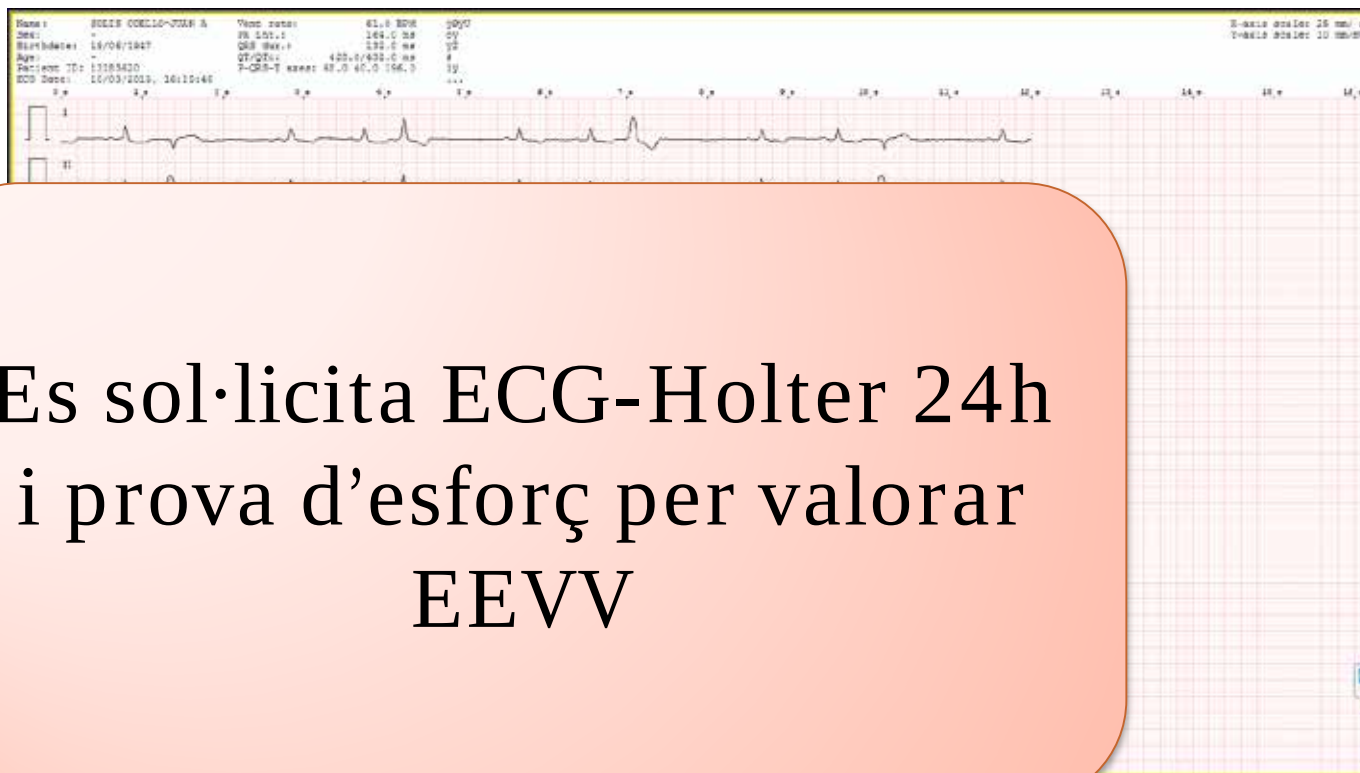
ARBRE FAMILIAR



ARBRE FAMILIAR



- ECG:

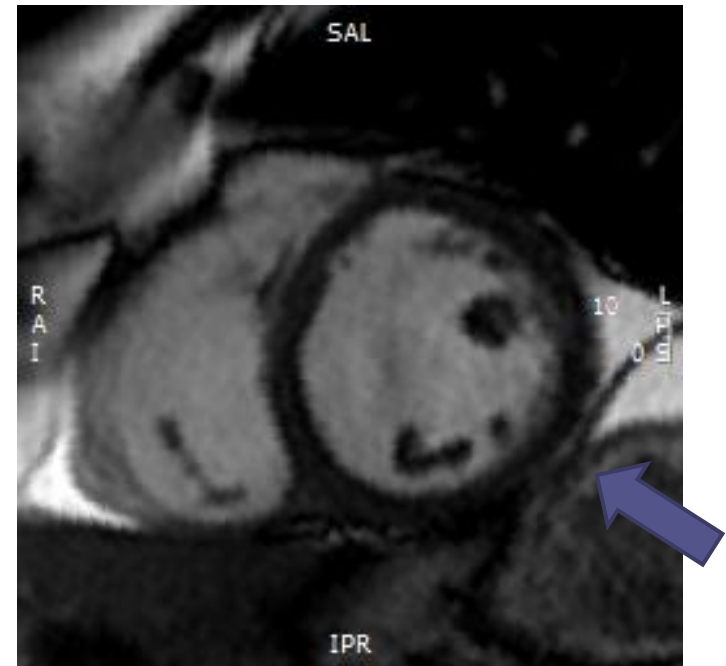
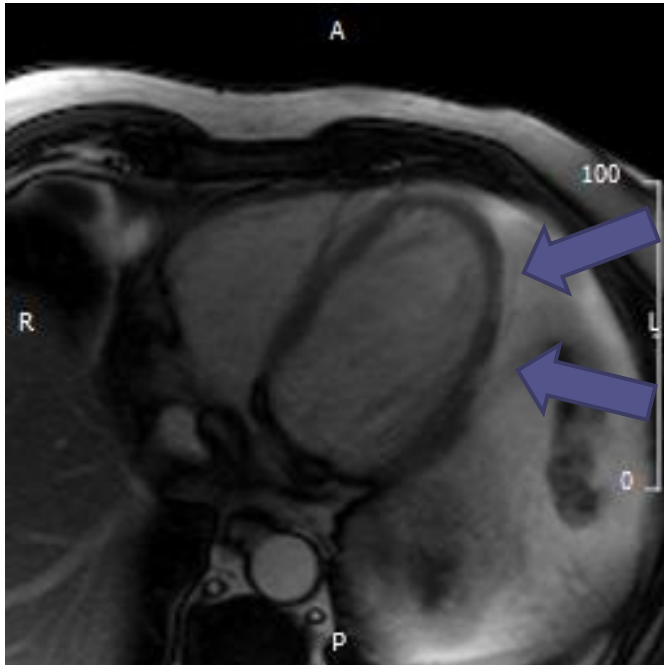


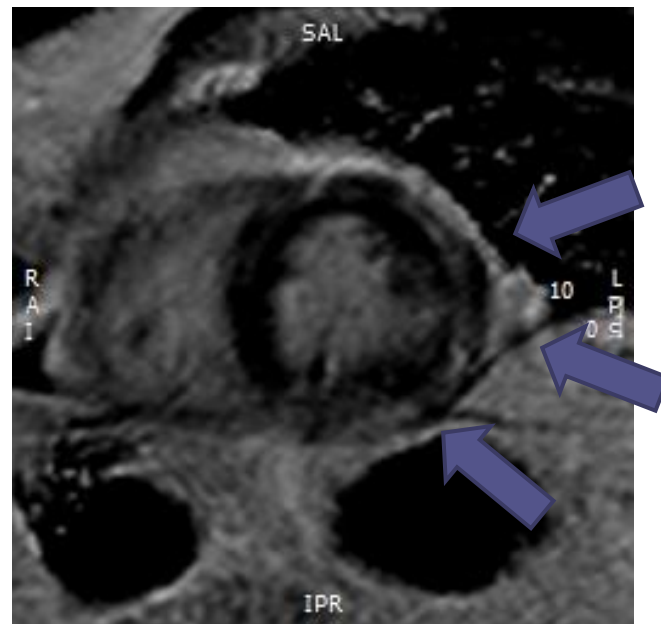
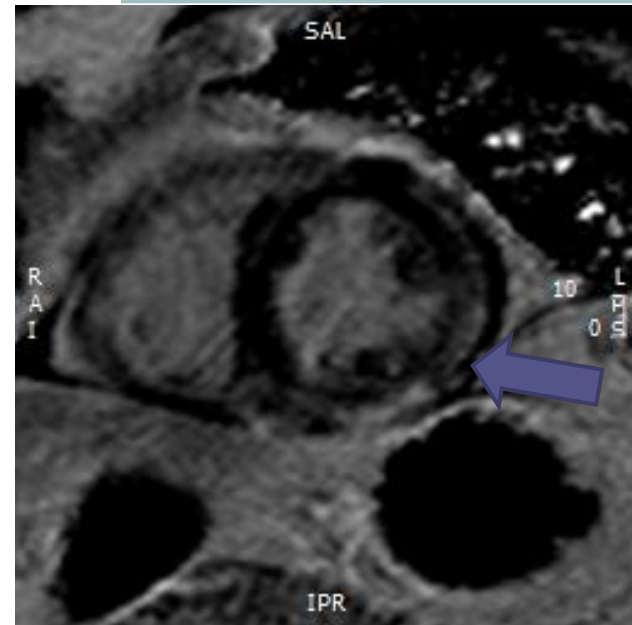
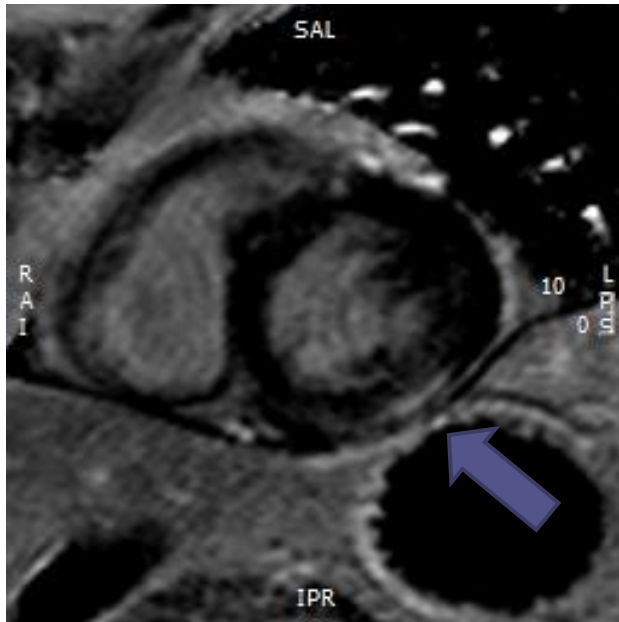
- Ecocardiograma: VE no dilatada ni hipertròfica, FEVE 57%, no alteracions contractilitat segmentària, TAPSE 19mm, no valvulopaties



Quin és el següent pas?

- Donades les troballes al Holter es va decidir realitzar una RM cardíaca





A horizontal blue arrow pointing to the right, representing a timeline. Three boxes are connected to the arrow by vertical lines: a grey box above the arrow, a grey box below the arrow on the left, and an orange box below the arrow on the right.

Novembre 2014
Estudi pares.
Pare
miocardiopatia
aritmogènica

04.06.2014
Mort sobtada

Desembre 2014
Autòpsia macroscòpica i
microscòpica blanca

Hem d'estudiar a la resta de la família?

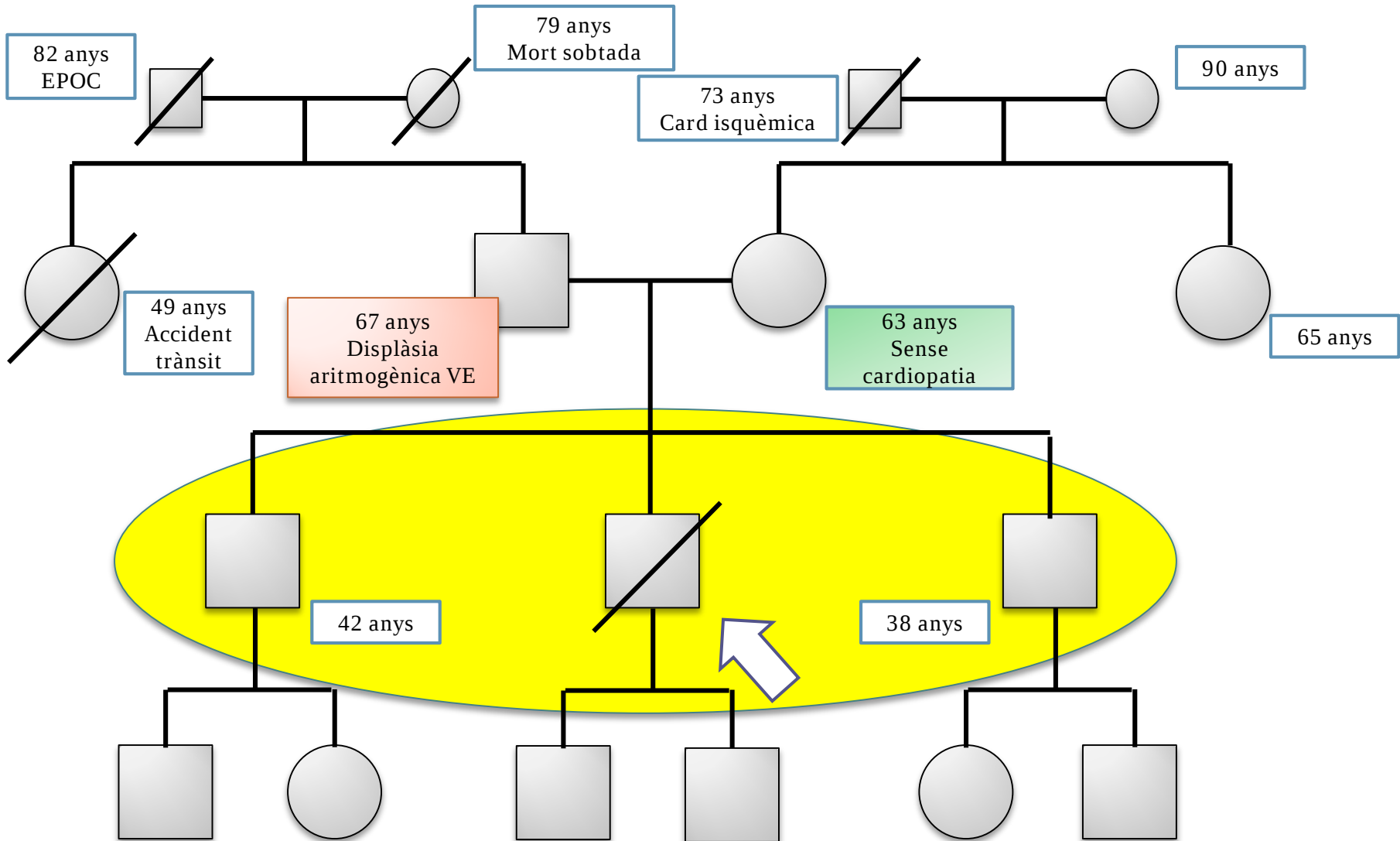
- Autòpsia sense troballes anatomopatològiques de miocardiopatia aritmogènica
- *Pendent d'estudi genètic*

Implantació
DAI al pare com
prevenció 1^a



Continuar
estudi familiar

ARBRE FAMILIAR



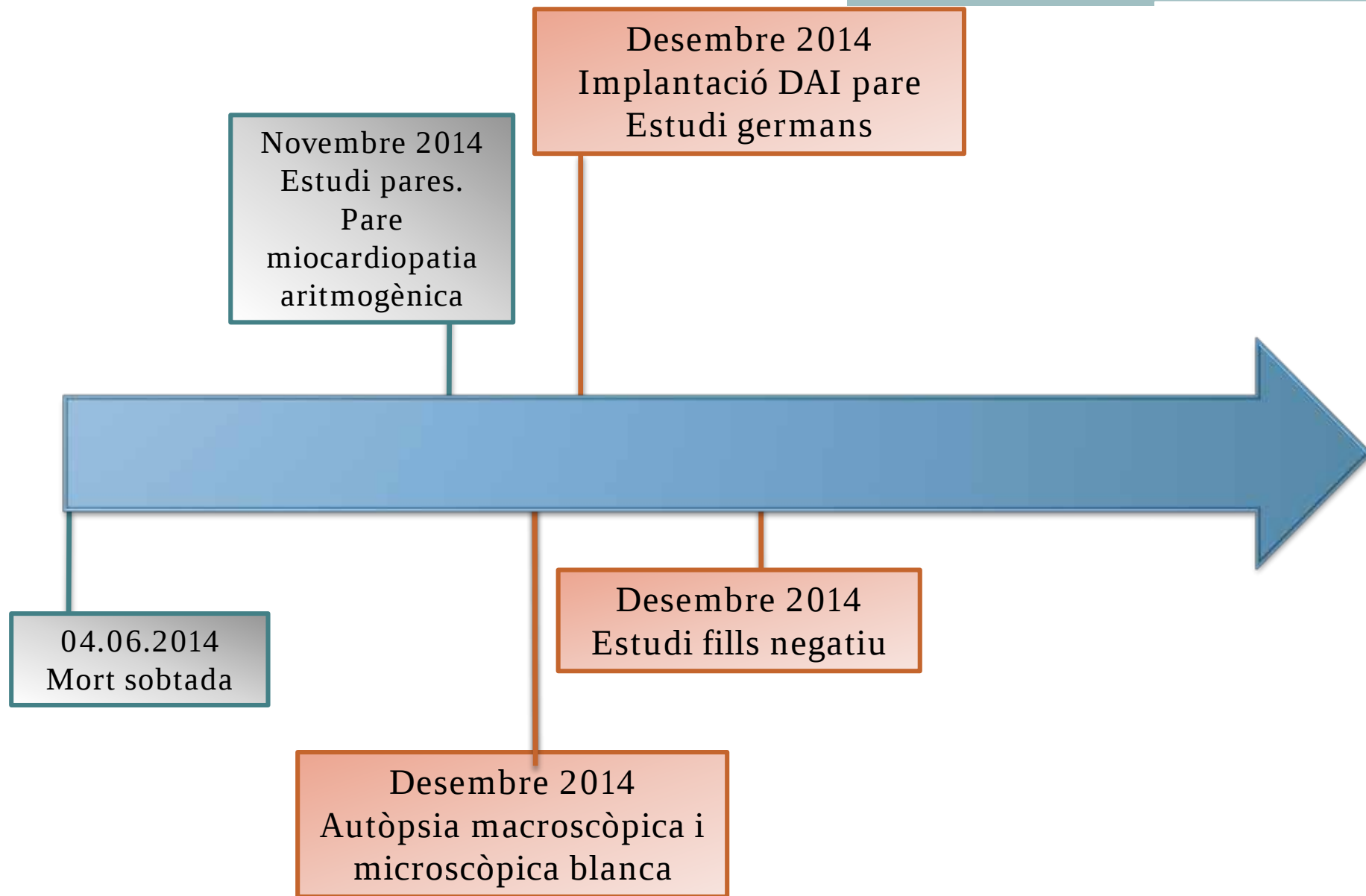
Germà gran (42 anys)

- Ecocardiograma: VE 53/32/10/10mm, FEVE 55%, no segmentarismes. No valvulopati, TAPSE 20mm.
- Prova esportiva: FCMT, 150b/min, 104%.
- Holter 24h: molt poca arítmies.
- RM cardíac: no alteracions estructurals ni alteracions contractilitat que suggereixin la presència de miocardiopatia aritmogènica.

Germà petit (38 anys)

- Ecocardiograma: VE 43/27/12/12mm, FEVE 57%, no segmentarismes. No dilatat, 104%.
- Prova esportiva: FCMT, 150b/min, 104%.
- Holter 24h: molt poca arítmies.
- RM cardíac: no alteracions estructurals ni alteracions contractilitat que suggereixin la presència de miocardiopatia aritmogènica.

ABSÈNCIA CARDIOPATIA ESTRUCTURAL



RESULTAT ESTUDI GENÈTIC

(20.03.2015)

- Identificació de diferents variants genètiques de significat incert.

Gen	RYR2	DES	DSG2
Zigositat	Heterozigosi	Heterozigosi	Heterozigosi
Patologies associades	CPVT, LQT, Afib	DCM, ARVC	DCM, ARVC
Classificació	III	II	III

Classe I	Variant genètica documentada com causant patologia
Classe II	Variant genètica possiblement patogènica
Classe III	Variant genètica de significat incert per manca de dades
Classe IV	Variant genètica possiblement benigna
Classe V	Variant genètica freqüent a població sana i molt probablement no causant de patologia.

DES	Desmina	S'associen a miocardiopatia dilatada i a miocardiopatia aritmogènica. Proteïnes desmosoma.
DSG 2	Desmogleïna 2	
RYR2	Ryanodina	S'associa sobretot a <i>taquicàrdia ventricular polimòrfica catecolaminèrgica</i> , i també a síndrome QT llarg. Proteïna reticle sarcoplàsmic

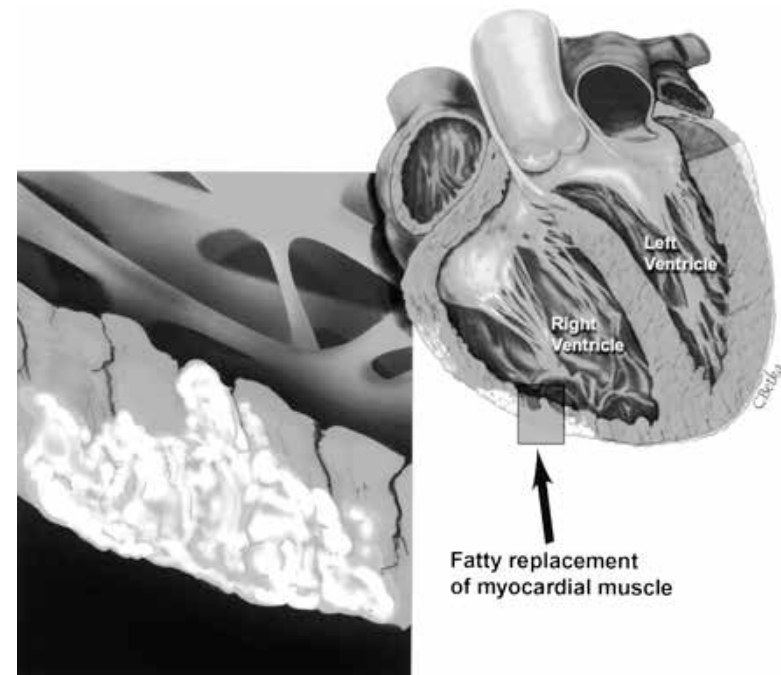
Resultado y recomendaciones basadas en la genética

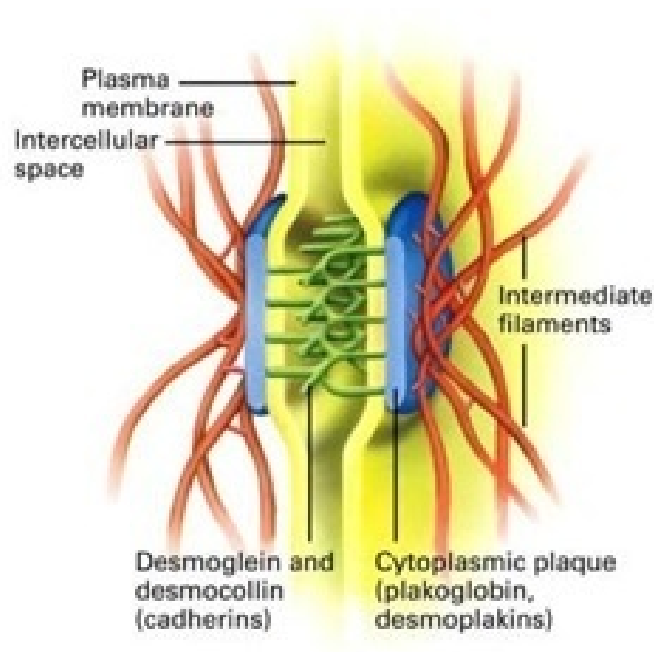
Se ha identificado una variante en RYR2 que podría ser causante de CPVT u otras enfermedades arritmogénicas; sin embargo para determinar causalidad es imprescindible demostrar segregación en la familia con otros afectados. Se aconseja valoración de los familiares mediante electrocardiograma ergometría.

En el contexto de muerte súbita sin patología estructural en la autopsia, las variantes en DES y DSG2 se considerarían no causales.

MIOCARDIOPATIA ARITMOGÈNICA

- Miocardiopatia hereditària, autosòmica dominant (excepte síndrome Naxos y Cavajal)
- Prevalença 1:1000-1:2000
- Remplaçament múscul cardíac per teixit fibro-greixós, de predomini al VD.
- També formes biventriculars i predomini VE.
- Associació amb disfunció i arítmies ventriculars.
- Causa important de mort sobtada als adults joves.





- Disfunció desmosomes (5 gens) à Despreniment miòcits i mort cel·lular à Inflamació (mecanisme reparació) à Remplaçament per teixit fibro-greixós.
- Més freqüentment a les àrees amb augment estrès paret (epicardi).

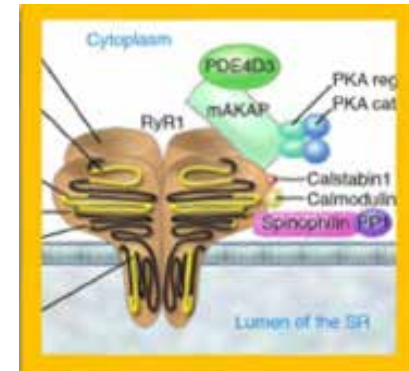
I. Disfunción y alteraciones estructurales globales o regionales	
Mayores	En el ecocardiograma bidimensional: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediástole): • PELP TSVD ≥ 32 mm (corregido por tamaño corporal [PELP/ASC] ≥ 19 mm/m²) • PBCP TSVD ≥ 36 mm (corregido por tamaño corporal [PBCP/ASC] ≥ 21 mm/m²) • o cambio del área fraccional $\leq 33\%$ En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes: • Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC ≥ 110 ml/m² (varones) o ≥ 100 ml/m² (mujeres) • O fracción de eyección del VD $\leq 40\%$ En la angiografía del VD: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD
Menores	En el ecocardiograma bidimensional: acinesia o discinesia regionales del VD y 1 de las siguientes (en el periodo telediastólico): • PELP TSVD ≥ 29 a < 32 mm (corregido por tamaño corporal [PELP/ASC] ≥ 16 a < 19 mm/m²) • PBCP TSVD ≥ 32 a < 36 mm (corregido por tamaño corporal [PBCP/ASC] ≥ 18 a < 21 mm/m²) • O cambio del área fraccional > 33 a $\leq 40\%$ En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes:
II. Caracterización de la disfunción	
Mayores	Disfunción sistólica global del VD
Menores	Disfunción sistólica regional de la pared libre del VD
III. Anomalías de la morfología	
Mayores	Disfunción sistólica global del VD con BRDH con eje superior
Menores	Disfunción sistólica regional de la pared libre del VD
IV. Anomalías de la morfología de la pared libre del VD	
Mayores	Disfunción sistólica global del VD con BRDH con eje superior
Menores	Disfunción sistólica regional de la pared libre del VD
V. Arritmias	
Mayores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BRDH con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF; y positivo en aVL)
Menores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de TSVD, con morfología de BRDH con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido > 500 extrasístoles ventriculares por 24 h (Holter)
VI. Antecedentes familiares	
Mayores	M/DAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios actuales de la Task Force M/DAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado Identificación de una mutación patogénica clasificada como asociada o probablemente asociada a la M/DAVD en el paciente examinado
Menores	Antecedentes de M/DAVD en un familiar de primer grado en el que no es factible determinar si cumple los criterios actuales de la Task Force Muerte súbita prematura (< 35 años de edad) debida a presunta M/DAVD en un familiar de primer grado M/DAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de la Task Force en un familiar de segundo grado

Criteris diagnòstics (diferents categories):

- 2 criteris majors
- 1 major i 2 menors
- 4 menors.

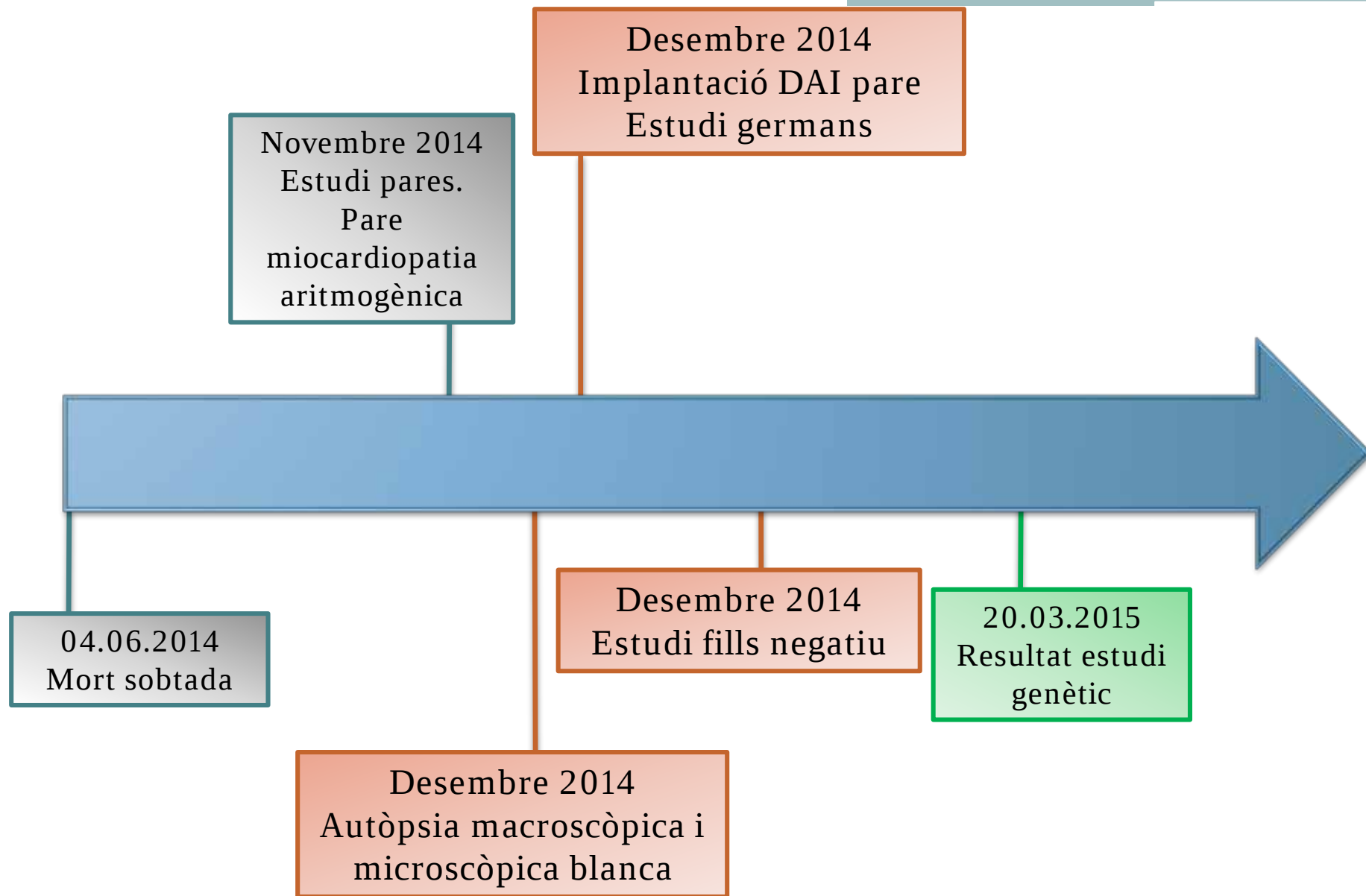
TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÒRFICA CATECOLAMINÈRGICA

- Canalopatia hereditària
 - AD: RYR2 (gen receptor rianodina) à Més freqüent
 - AR: CASQ2 (gen de la calsequestrina)
- Causa poc freqüent mort sobtada/síncope
- TV polimòrfica/fibril·lació ventricular
- No cardiopatia estructural + ECG normal
- Típicament en situacions estressants/esport



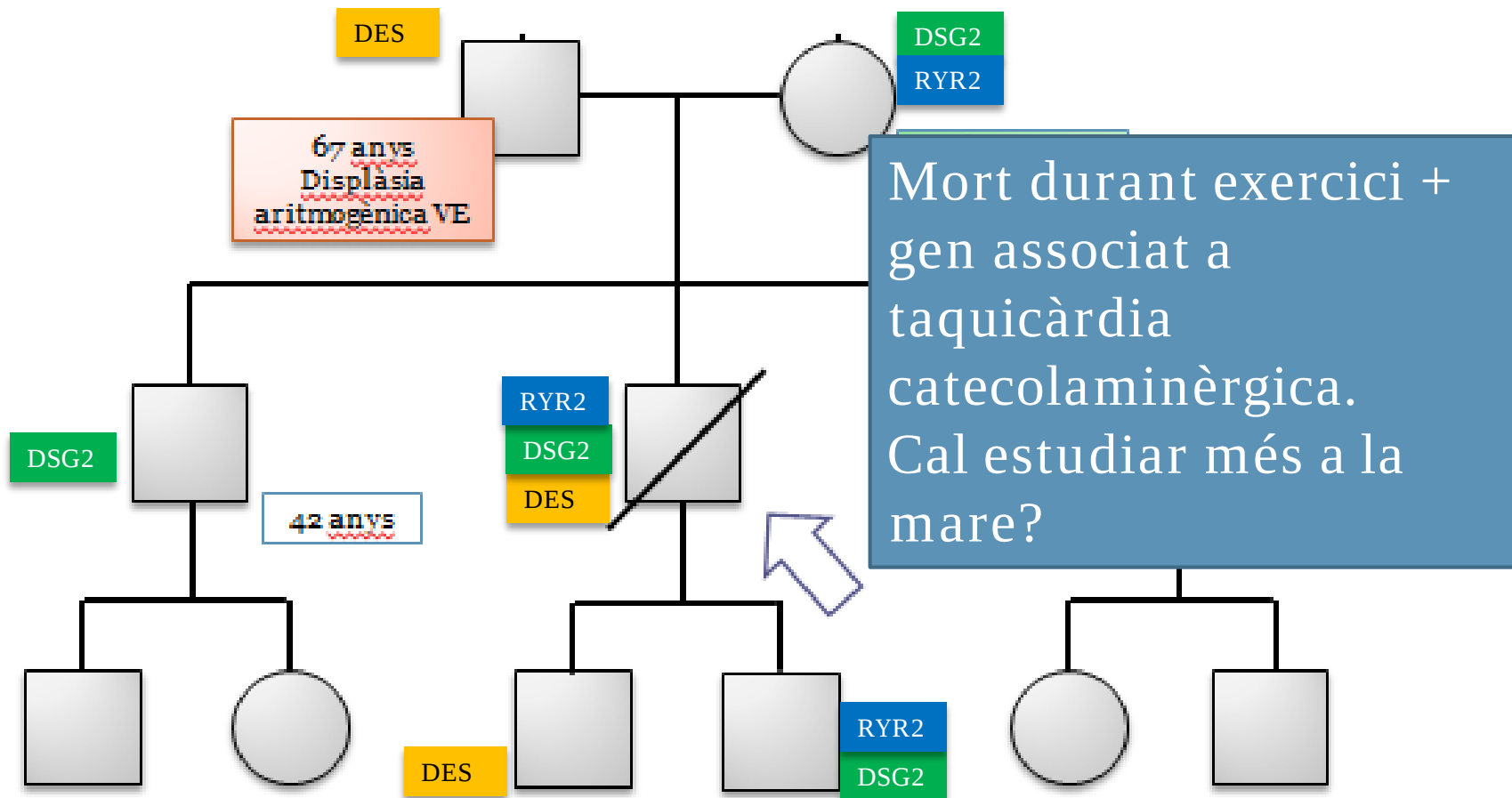
Diagnòstic

- Prova d'esforç à arítmies ventriculars que augmenten amb l'esforç fins a TV polimòrfica/FV
- Test d'infusió de catecolamines (Isoprenalina/adrenalina)



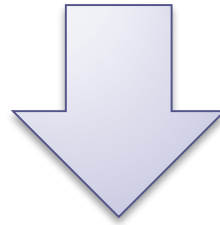
I ara què fem?

- Estudi genètic a pares, germans i fills.



Estudi mare

- Prova esforç: ritme sinusal. EV aïllades freqüents, morfologia BBEFH i eix inferior. Diversos episodis de parelles ventriculars. Al pic d'esforç desaparició EV. No taquicàrdies polimòrfiques.



D'acord amb la Unitat d'Arítmies es decideix:

- 1) RM cardíaca
- 2) Holter 24h
- 3) Test d'adrenalina

- RM cardíaca: FEVE 57%. No canvis fibròtics/cicatricials miocàrdic identificables per RM. Absència de criteris diagnòstics de DAVD.
- Holter 24h: Ritme sinusal, EV poc freqüent. Absència parelles ventriculars ni TVNS.
- Test d'adrenalina: negatiu. Presència de EV aïllades. No doblets ventriculars ni TVNS

Per tant...

- Exploracions complementàries a portadors del gen RYR2 negatives:
 - Es pot considerar que NO presenten el fenotip?
 - No, tot i que la mutació és de significat incert, hi ha un familiar que ha presentat mort sobtada, i les proves diagnòstiques no presenten una sensibilitat 100%.
- Es realitzarà seguiment germans i fills cada 3 anys amb ecocardiograma per ser portadors de gen possiblement associat a miocardiopaties, sense presentar fenotip en el moment actual.

CONCLUSIONS

- Les tècniques d'imatge cardíaca:
 - Ens ajuden al diagnòstic i classificació de les miocardiopaties.
 - Permeten fer screening familiar.
 - Orienten a la presa de decisions abans de l'estudi genètic (demora en obtenció dels resultats) o quan aquest és negatiu.
 - Les mutacions de significat incert constitueixen 1/3 dels resultats dels estudis genètics. Per tant, les tècniques d'imatge són essencials per a la interpretació dels resultats.



MOLTES GRÀCIES!