

Miguel Salas<sup>a</sup>, Gerard Roura<sup>a,\*</sup>, Dabit Arzamendi<sup>b</sup>, Javier Berdejo<sup>a</sup>, Nicolás Manito<sup>a</sup> y Joan Antoni Gómez-Hospital<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [groua@bellvitgehospital.cat](mailto:groua@bellvitgehospital.cat) (G. Roura).

On-line el 2 de mayo de 2019

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roig E, Jacobo A, Sitges M, et al. Clinical implications of late mitral valve regurgitation appearance in the follow-up of heart transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:2379-2381.

- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.
- Cid Álvarez AB, Rodríguez Leor O, Moreno R, Pérez de Prado A. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 27th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2017). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1036-1046.
- Raza F, Grayburn P, Choi J. Use of a MitraClip for severe mitral regurgitation in a cardiac transplant patient. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30:226-227.
- Iorio A, Di Nora C, Abate E, et al. MitraClip after heart transplantation: A case report. *Int J Cardiol*. 2015;196:143-144.
- Ferraro P, Biondi-Zoccai G, Giordano A. Transcatheter mitral valve repair with MitraClip for significant mitral regurgitation long after heart transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:144-149.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.03.015>

0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Dos nuevos casos autosómicos recesivos del síndrome de Noonan asociados con variantes del gen *LZTR1*



### Two Novel Cases of Autosomal Recessive Noonan Syndrome Associated With *LZTR1* Variants

#### Sr. Editor:

El síndrome de Noonan (SN, OMIM 163950) es un trastorno genético multisistémico con una incidencia estimada relativamente alta, de alrededor de 1/1.000 a 1/2.500 nacidos vivos<sup>1</sup>.

Dicho síndrome constituye la causa sindrómica más frecuente de cardiopatía congénita después del síndrome de Down<sup>1</sup>. El diagnóstico del SN se basa principalmente en la identificación de unas manifestaciones clínicas características, como unos rasgos faciales distintivos, talla baja y defectos cardíacos congénitos<sup>1</sup>. Se producen anomalías cardiovasculares en un 50-90% de los individuos con SN, y la más frecuente es la estenosis de la válvula pulmonar. La miocardiopatía hipertrófica (MCH), que se observa en un 20-30% de los individuos, suele aparecer de manera temprana. Otras anomalías cardiovasculares descritas en el SN son la comunicación interauricular e interventricular, la coartación de la aorta, el canal auriculoventricular parcial y la tetralogía de Fallot<sup>1</sup>.

El SN se ha considerado clásicamente un trastorno autosómico dominante; sin embargo, muy recientemente se ha descrito un patrón de transmisión hereditaria autosómica recesiva asociada con variantes bialélicas en el regulador transcripcional 1 de tipo leucina-cremallera (*zipper*) 1 (*LZTR1*)<sup>2</sup>. Se presentan aquí 2 nuevos casos de SN de herencia autosómica recesiva.

**Caso 1.** Paciente varón al que se diagnosticó al nacer una MCH grave y estenosis leve de la válvula pulmonar. Tenía rasgos faciales característicos de SN, con frente ancha, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, orejas con rotación posterior y hélice engrosada, y un tórax ancho con cuello alado. En el electrocardiograma (ECG) se observaron complejos QRS anchos para su edad (> 0,10 s a la edad de 4 años), bloqueo de rama derecha, desviación del eje a la izquierda y un patrón negativo en las derivaciones precordiales izquierdas (figura 1A). Se solicitó un estudio genético para el análisis de RASopatías mediante secuenciación de nueva generación (NGS, panel de 18 genes), en las que se identificaron 2 nuevas variantes en el gen *LZTR1* (p.Arg362\* y c.1149 + 1G >T).

**Caso 2.** Paciente varón al que se diagnosticó al nacer una MCH grave sin obstrucción. El ECG fue característico del SN, con complejos QRS anchos para la edad, desviación del eje a

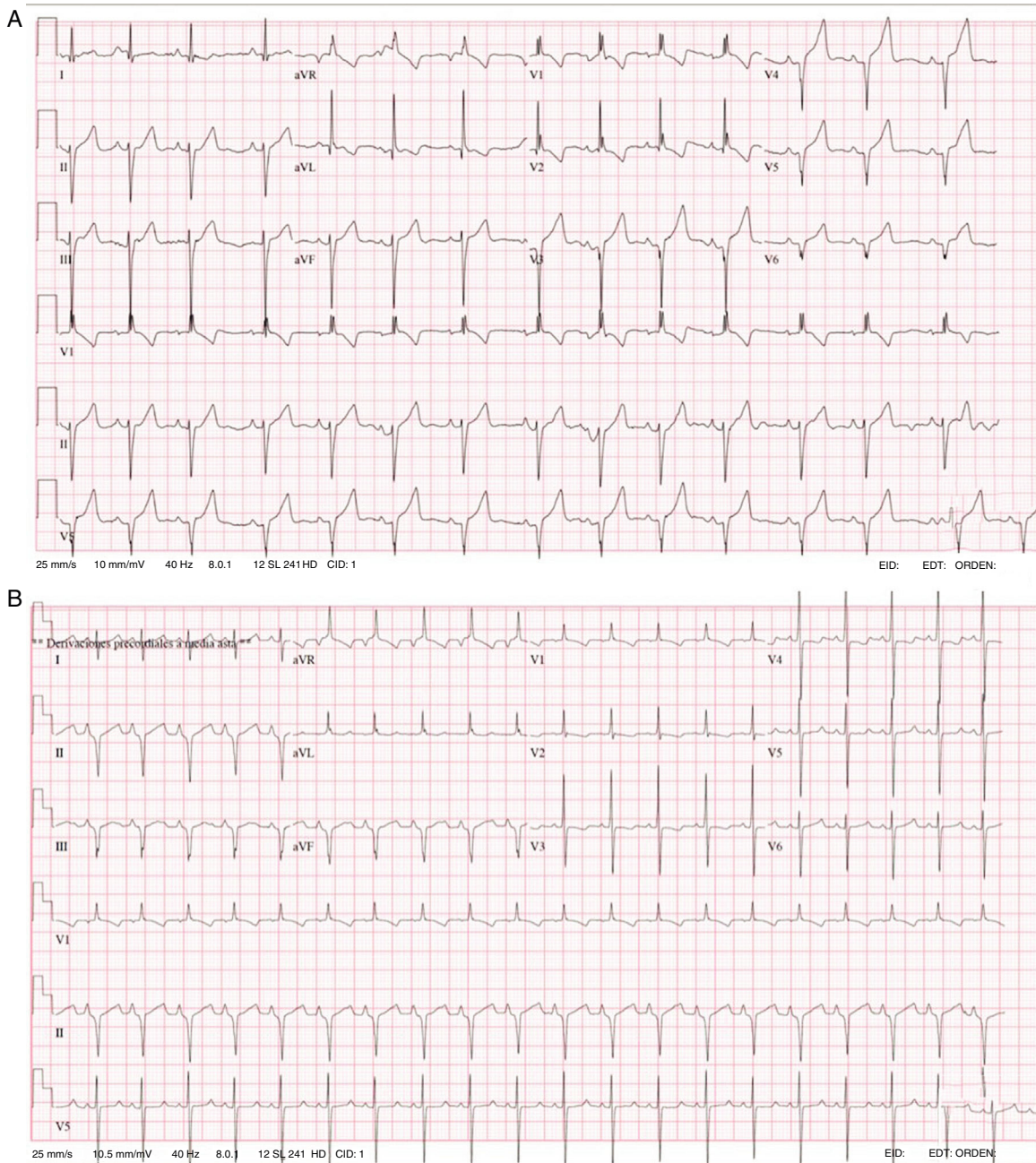
la izquierda y un patrón negativo en las derivaciones precordiales izquierdas (figura 1B). Presentó problemas graves de alimentación, que requirieron tratamiento mediante sonda nasogástrica y gastrostomía. Se realizó estudio genético con el mismo panel de RASopatías y se identificaron 2 nuevas variantes en el gen *LZTR1* (p.Val579Met y c.2070-2A >G).

La determinación del genotipo de los padres sanos, no consanguíneos, demostró la segregación genética en ambos casos clínicos, confirmando el estado bialélico de las variantes.

Los análisis clínicos y genéticos permitieron clasificar estas 4 variantes halladas en el gen *LZTR1* como probablemente patogénicas (tabla 1). Una de las variantes identificada en el caso 1, la c.1149 + 1G >T, no se ha descrito anteriormente en la literatura, aunque sí se ha descrito otra variante que afectaba al mismo sitio de empalme (*splicing*) en heterocigosis compuesta en un paciente con una forma autosómica recesiva del SN<sup>2</sup>. La otra variante identificada en el caso 1, la c.1084C >T (p.Arg362\*), introduce una señal de detención que conduce a un transcripto aberrante y, por consiguiente, no se traduciría. Por lo que respecta al caso 2, la variante c.2070-2A >G afecta a un sitio canónico de empalme en esta región intrónica del gen. Por último, la otra variante identificada en el caso 2, p.Val579Met, se encuentra en el dominio BACK I, en donde se han identificado otras variantes *missense* clasificadas como patogénicas. Serán necesarios estudios funcionales específicos para confirmar de manera definitiva su patogenicidad.

Estos 2 casos clínicos que se presentan resultan de especial interés tanto para el diagnóstico clínico como para el asesoramiento genético.

En primer lugar, se trata de 2 nuevos casos clínicos de una forma autosómica recesiva del SN. Este patrón de herencia fue propuesto hace 5 décadas por Dieckman et al.<sup>3</sup>, quienes describieron a 2 hermanos y 1 hermana con manifestaciones clínicas de SN consistentes en MCH y *pterygium colli*, sin que ninguno de los dos progenitores estuviera afectado. Sin embargo, no ha sido hasta hace muy poco cuando los datos clínicos y genéticos han confirmado la existencia de una forma de SN que se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo, cuando Johnston et al.<sup>2</sup> describieron unas variantes patogénicas bialélicas en el gen *LZTR1* en 23 niños con diagnóstico clínico de SN y padres heterocigotos sin afectación. Anteriormente se habían descrito variantes en línea germinal en el gen *LZTR1* asociadas con un SN autosómico dominante con una expresividad clínica muy variable<sup>4</sup>. Estos datos indican que las variantes patogénicas en línea germinal de este gen podrían ser causa tanto de un SN dominante como de uno recesivo.



**Figura 1.** A: ECG del caso 1. B: ECG del caso 2; ambos muestran complejos QRS anchos para la edad, desviación del eje a la izquierda, bloqueo de rama derecha y un patrón negativo en las derivaciones precordiales izquierdas. ECG: electrocardiograma.

Otro aspecto que cabe resaltar en estos 2 casos que se presentan son las características observadas en el ECG que se habían descrito hace décadas como típicas del SN, caracterizados por complejos QRS anchos, con un patrón predominantemente negativo en las derivaciones precordiales izquierdas, desviación del eje a la izquierda y ondas Q<sup>5</sup>. Otros autores han observado este patrón de ECG en casi el 60% de los pacientes con SN, con independencia de la presencia o ausencia de defectos anatómicos cardiacos<sup>6</sup>. Esto indica que el ECG continúa siendo una herramienta muy útil para respaldar una sospecha diagnóstica de síndrome de Noonan y debe realizarse en todos los pacientes con un fenotipo indicativo de SN.

Es importante buscar cualquier indicio que pueda corroborar la sospecha de este síndrome, ya que el diagnóstico de SN continúa siendo clínico basado en la observación de unas manifestaciones

relevantes, teniendo en cuenta que en hasta un 25% de los pacientes evaluados no se encuentra una mutación causal genética. De todos modos, cabe prever que, en un futuro próximo, en muchos de estos casos se obtenga una confirmación genética al ampliar las pruebas moleculares a estas variantes patogénicas recientemente descritas.

#### CONFLICTO DE INTERESES

L. Monserrat es accionista de Health in Code S.L. J.P. Trujillo-Quintero trabaja en Health in Code S.L. Los demás autores han indicado que no tienen posibles conflictos de intereses que declarar.

**Tabla 1**Clasificación de las variantes identificadas en el gen *LZTR1*

Paciente	Cambio de nucleótido en el gen <i>LZTR1</i>	Cambio de aminoácido	Frecuencia en poblaciones de control (gnomAD; ExAC)	Estudios <i>in silico</i> (factores predictivos de patogenicidad computacionales)	Análisis de cosegregación	Clasificación de la patogenicidad de la variante
Caso 1, Alelo 1	NM_006767.3: c.1084C>T	p.Arg362*	< 0,01 Sin portadores homocigotos	Codón de detención prematuro causante de una variante sin sentido	Madre portadora. Padre no portador	Probablemente patogénico
Caso 1, Alelo 2	NM_006767.3: c.1149+1G>T	Sitio de empalme (donante)	< 0,01 Sin portadores homocigotos	Empalme anormal (SSF, HSF, MaxEnt, Nnsplce, GeneSplicer, dbcsSNV predictor)	Padre portador. Madre no portadora	Probablemente patogénico
Caso 2, Alelo 1	NM_006767.3: c.2070-2A>G	Sitio de empalme (receptor)	< 0,01 Sin portadores homocigotos	Empalme anormal (SSF, HSF, MaxEnt, Nnsplce, GeneSplicer, dbcsSNV predictor)	Padre portador. Madre no portadora	Probablemente patogénico
Caso 2, Alelo 2	NM_006767.3: c.1735G>A	p.Val579Met	< 0,01 Sin portadores homocigotos	Probablemente causante de daño (análisis <i>in silico</i> : SIFT, Mutation Taster, Polyphen-2, DANN y FATHMM predictores)	Madre portadora. Padre no portador	Probablemente patogénico

Francesca Perin<sup>a,\*</sup>, Juan Pablo Trujillo-Quintero<sup>b,c</sup>,  
Juan Jimenez-Jaimez<sup>d</sup>, María del Mar Rodríguez-Vázquez del Rey<sup>a</sup>,  
Lorenzo Monserrat<sup>b,c</sup> y Luis Tercedor<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup>Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

<sup>c</sup>Departamento Clínico, Health in Code, A Coruña, España

<sup>d</sup>Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: francescaperin33@gmail.com (F. Perin).

On-line el 9 de agosto de 2019

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381:333–342.
2. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal Recessive Noonan Syndrome Associated with Biallelic *LZTR1* Variants. *Genet Med*. 2018 Oct;20:1175–1185.
3. Diekman L, Pfeiffer RA, Hilgenberg F, et al. Familiäre Kardiomyopathie mit Pterigium colli. *Munch Med Wochenschr*. 1967;109:2638–2645.
4. Yamamoto GL, Aguen M, Gos M, et al. Rare variants in *SOS2* and *LZTR1* are associated with Noonan syndrome. *J Med Gen*. 2015;52:413–421.
5. Sánchez-Cascos A. The Noonan syndrome. *Eur Heart J*. 1983;4:223–229.
6. Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA, et al. Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr*. 2008;167:1363–1367.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.04.007>  
0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Implante percutáneo de válvula aórtica transfemoral facilitado con Shockwave Lithoplasty. Experiencia inicial en un centro español



### Shockwave Lithoplasty-facilitated Transfemoral Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement. An Initial Single-center Experience in Spain

Sr. Editor:

La litoplastia se ha demostrado segura y eficaz en el tratamiento de lesiones moderada o gravemente calcificadas del sistema arterial femoropoplíteo, incluso en oclusiones crónicas<sup>1</sup>. Los resultados muestran una reducción significativa de la estenosis, con bajo porcentaje de implante de *stent* y necesidad de revascularización en el seguimiento. Más recientemente se han publicado también experiencias en litoplastia con buen resultado para el tratamiento de lesiones coronarias calcificadas<sup>2</sup>.

Hay poca experiencia sobre el uso de litoplastia sobre vasos periféricos para llevar a cabo acceso femoral facilitado en el implante percutáneo de válvula aórtica<sup>3</sup>. De demostrarse su eficacia en este contexto, podría aumentar el porcentaje de pacientes tratados mediante acceso femoral, hecho importante

si se tiene en cuenta que se ha demostrado que conlleva menos mortalidad y mejores resultados que otros accesos alternativos<sup>4</sup>.

Se presenta la experiencia inicial con 4 pacientes, hasta donde se conoce la más extensa, con lesiones graves y gravemente calcificadas en ambos vasos ilíacos sometidos a litoplastia con el sistema Shockwave Lithoplasty (Shockwave Medical Inc.).

El Shockwave Lithoplasty balón (figura 1A) es un sistema que permite tratar lesiones estenóticas calcificadas de arterias periféricas mediante la emisión de ondas de presión sónicas que generan una alta energía mecánica. Esta energía agrieta el calcio superficial y profundo del vaso con un mínimo impacto en el tejido sano. El objetivo final es la modificación de la placa calcificada de una placa rígida e indilatable a otra con mayor distensibilidad que permita el paso de material a través de ella, minimizando el trauma en el vaso con respecto a la angioplastia con balones convencionales.

El dispositivo consta de una consola de pequeño tamaño donde se localiza el generador de pulsos y un pequeño monitor donde se contabilizan los pulsos administrados. A esta consola se conecta un cable, que en su porción más distal tiene un botón que activa y desactiva la administración de los pulsos a voluntad. Este cable conector se conecta a su vez con el catéter balón de litoplastia. Es un balón semicompliante, de diseño *over the wire*, que lleva en su