

causas de esta disminución de los ingresos por IAMCEST deberán ser objeto de investigación e incluyen la evitación de la asistencia médica a causa del distanciamiento social, el infradiagnóstico del IAMCEST y la existencia de otros riesgos competitivos con el contagio y la gravedad de la COVID-19.

Agradecimientos

A todos los investigadores del Codi IAM: Josepa Mauri Ferré, Cardiología Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Pla Director de les Malalties Cardiovasculars, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; María Teresa Faixedas, CatSalut; Albert Ariza Sole, Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL; Xavier Carrillo Suárez, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; Joan García Picart, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau; Rosa María Lidón Corbi, Hospital Universitari Vall d'Hebron; Sergio Giovanni Rojas Lievano, Hospital Joan XXIII de Tarragona; Ander Regueiro, Hospital Clínic de Barcelona, y Helena Tizón, Hospital del Mar. A Josep Ramon Marsal por su asesoramiento estadístico.

Rafael Romaguera^{a,b}, Aida Ribera^{b,c,d,*}, Francesc Güell-Viaplana^e, Carlos Tomás-Querol^f, Juan Francisco Muñoz-Camacho^g y Víctor Agudelo^h en representación de los investigadores del Codi IAM

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge – IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^bDepartamento de Salud, Plan Director de Enfermedades

Cardiovasculares, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

^cUnidad de Epidemiología Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron – Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

^eÁrea Asistencial, Servei Català de la Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova – IRBLLEIDA, Lleida, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^hServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Girona Josep Trueta, Girona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: aida.ribera@vhir.org (A. Ribera).

On-line el 1 de julio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. *REC Interv Cardiol*. 2020;2:82-89.
3. Tam CCF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong. *China Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>
4. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166>
5. García S, Albaghdadhi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.011>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.001>

0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Identificación mediante secuenciación de nueva generación de dos nuevos casos de miocardiopatía no compactada asociada a deleciones 1p36



Identification by next-generation sequencing of 2 novel cases of noncompaction cardiomyopathy associated with 1p36 deletions

Sr. Editor:

La ausencia de compactación del ventrículo izquierdo (VI) es una anomalía estructural que se caracteriza por una capa epicárdica compactada delgada y una capa endocárdica gruesa con trabeculaciones prominentes y recesos profundos. Cuando se asocia con miocardiopatía, puede tener una causa genética. Se han descrito mutaciones en varios genes, como los de tafazzina (*TAZ*), alfadistrobrevina (*DTNA*), proteína de motivo PDZ con corte y empalme alternativo de banda Z (*ZASP*), lamina A/C (*LMNA*) y genes que codifican proteínas sarcoméricas¹. Sin embargo, el rendimiento de las pruebas genéticas parece ser relativamente bajo y permite identificar variantes de interés clínico en aproximadamente un 40% de los casos. Con frecuencia, la escasa información disponible sobre los genes involucrados dificulta la clasificación de las variantes identificadas². La mayor parte de los estudios no han evaluado la posible presencia de variaciones en el número de copias (CNV). Las CNV, que se definen como ganancias o pérdidas de ADN, contribuyen a la aparición de múltiples trastornos genéticos y pueden ser causa de rasgos complejos. Concretamente, la deleción de 1p36 se ha asociado con la aparición de miocardiopatía no compactada del VI en el contexto de un fenotipo característico³. Arndt et al. señalaron que las manifestaciones cardíacas

probablemente dependan de la alteración del gen *PRDM16*. El análisis de cobertura obtenida mediante secuenciación de nueva generación (NGS) permite la adecuada detección de las CNV. Por esta razón, se incluyó el gen *PRDM16* en nuestros paneles de enfermedades cardiovasculares hereditarias y se evaluó sistemáticamente la presencia en nuestros pacientes de CNV en este gen. Se identificaron 2 deleciones de *PRDM16* en un total de 382 pacientes remitidos por sospecha clínica de miocardiopatía no compactada del VI. No se identificó ninguna deleción de este gen en más de 12.000 pacientes remitidos que tenían otros fenotipos vasculares.

La paciente 1 era una mujer de 25 años con una miocardiopatía no compactada del VI (figura 1A) y un fenotipo complejo, diagnosticada a la edad de 6 meses, con dismorfia facial leve, deterioro cognitivo y encefalopatía epiléptica. Se descartó la presencia de sordera neurosensorial. No se pudo realizar una cardiorensonancia magnética debido a claustrofobia, y el registro Holter no mostró arritmias. Sus padres y su hermano no estaban afectados. El estudio de CNV basado en el análisis de cobertura obtenida mediante NGS identificó una deleción heterocigota del gen *PRDM16*. Un array de polimorfismos de nucleótido único (SNP) confirmó la deleción de una región formada por 112 genes, que incluía el gen *PRDM16* (figura 1B). Se confirmó que se trataba de una deleción aparecida *de novo* (figura 1C) y se la consideró patogénica.

El paciente 2 era un varón de 23 años evaluado tras la muerte súbita de su padre a la edad de 43 años. En este caso, no se realizó autopsia. La ecocardiografía mostró ausencia de compactación del VI, sin deterioro de la función sistólica (figura 2A). La cardiorensonancia magnética no mostró realce tardío de gadolinio y no se detectaron arritmias en el registro Holter. No se observó ninguna anomalía extracardiaca. El estudio de CNV basado en el análisis de cobertura

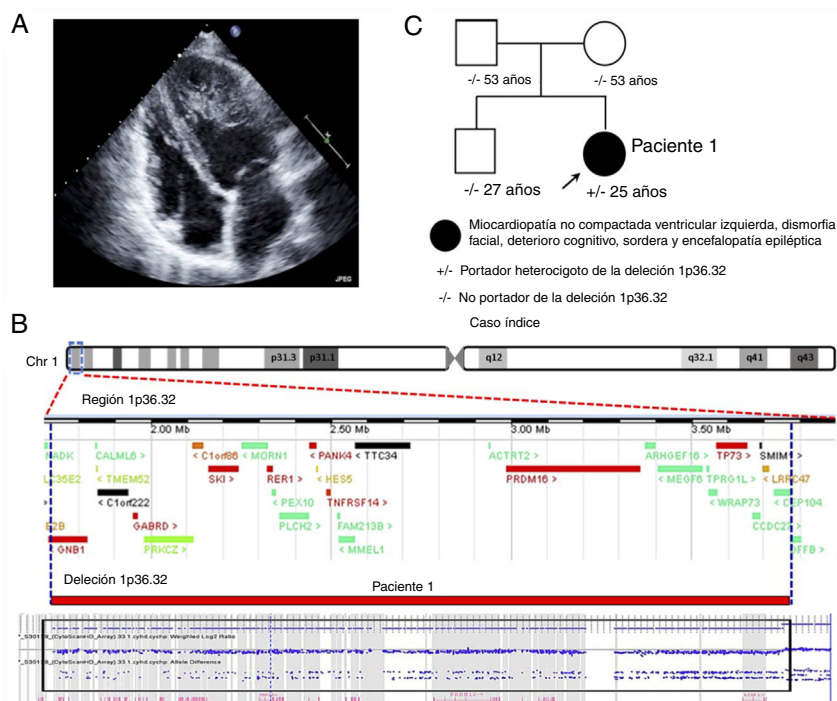


Figura 1. Paciente 1. A: ecocardiografía en la que se observa una hipertrabeculación del ventrículo izquierdo medioapical prominente con una disfunción sistólica moderada. B: el análisis de CNV mediante un estudio de microchip de SNP confirmó la delección de 112 genes, incluido *PRDM16* (Affymetrix CytoScan). C: el estudio de segregación familiar mediante chip de SNP confirmó que esta delección había aparecido *de novo*. CNV: variaciones en el número de copias. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

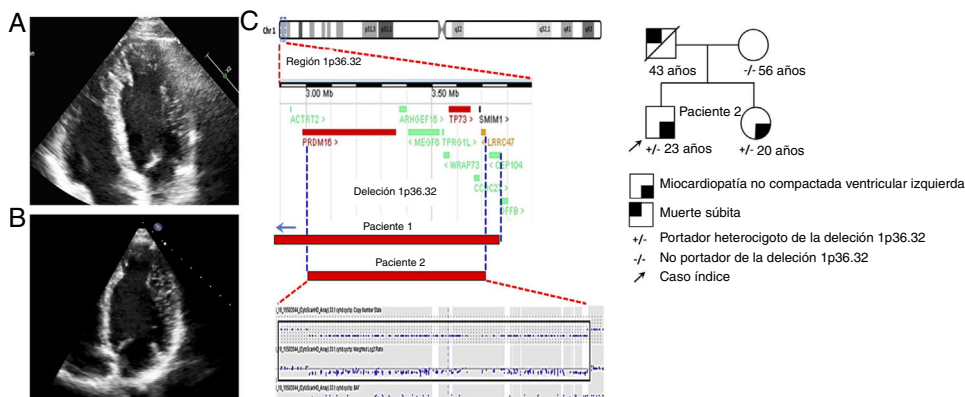


Figura 2. Paciente 2. A: ecocardiografía que muestra la ausencia de compactación en los segmentos apical y lateral del VI. B: ausencia de compactación en el VI de la hermana afectada. C: el análisis de CNV mediante un estudio de microchip de SNP confirmó la delección de 11 genes, incluido *PRDM16* (Affymetrix CytoScan). D: el estudio de segregación familiar mediante NGS confirmó la presencia de esta delección en la hermana. CNV: variaciones en el número de copias; VI: ventrículo izquierdo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

obtenida mediante NGS identificó una delección heterocigota de los exones 2 a 17 del gen *PRDM16* en el probando y confirmó también esta delección en su hermana de 20 años. Esta presentaba ausencia de compactación del VI y disfunción sistólica leve (figura 2B). Un *array* de SNP realizado en el probando confirmó la delección de 11 genes, entre los que se encontraba *PRDM16* (figura 2C). La delección no se daba en la madre no afectada (figura 2D) y se la consideró probablemente patogénica. Sin embargo, no se pudo evaluar la presencia de la mutación en el lado paterno.

La delección de 1p36 heterocigota es el síndrome de delección subtelomérica más frecuente. Se cree que afecta a entre 1/5.000 y 1/10.000 recién nacidos, aunque es posible que sean subestimaciones. El fenotipo asociado se caracteriza por retraso psicomotor, déficits auditivos, crisis epilépticas, características faciales dismórficas, miocardiopatía no compactada/dilatada, discapacidad intelectual y

otras anomalías congénitas⁴. Hay una gran variabilidad clínica entre los distintos individuos, que podría explicarse por las diferencias en la longitud de las delecciones o en los genes afectados. Algunos de esos genes se han asociado de manera individual con defectos cardíacos y anomalías del desarrollo⁵. Arndt et al.³ utilizaron la hibridación *in situ* para identificar una región de delección frecuente en pacientes con un síndrome de delección de 1p36 que presentaban miocardiopatía. Esta región incluía tan solo los 14 exones terminales del gen *PRDM16*. Estos autores observaron también variantes patogénicas en algunos casos de miocardiopatía no compactada no sindrómica y dilatada. Se han descrito otras anomalías cromosómicas (p. ej., delecciones de 1q43, 5q35 y 8p23.1) en ausencia de compactación del VI sindrómica⁶.

Se presentan 2 nuevos casos de miocardiopatía no compactada del VI asociada con síndrome de delección de 1p36 en una cohorte

amplia de pacientes con sospecha de la enfermedad, uno de ellos con una forma de presentación no sindrómica que pone de manifiesto la utilidad de la NGS en la identificación de la causa genética de la enfermedad. El estudio genético con análisis de CNV debería incluirse en el protocolo diagnóstico de la miocardiopatía no compactada del VI. Esto podría llevar también a la identificación de nuevos genes candidatos incluidos en las regiones de CNV.

En conclusión, la evaluación sistemática de CNV en el estudio genético mediante NGS puede ser útil para el estudio de pacientes con miocardiopatía no compactada del VI. Por lo general son necesarios métodos complementarios para confirmar/caracterizar este tipo de variantes. Esta estrategia podría aumentar el rendimiento diagnóstico en estos pacientes y limitar el porcentaje de falsos negativos. Estos datos son de gran importancia para el asesoramiento genético adecuado y los exámenes de detección sistemática en las familias de los pacientes.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron ninguna financiación específica para este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

J.P. Trujillo-Quintero, D. De Uña-Iglesias y L. Monserrat forman parte de la compañía de diagnóstico genético *Health in Code*.

María Luisa Peña-Peña^{a,*}, Juan Pablo Trujillo-Quintero^b, Dolores García-Medina^c, Eva María Cantero-Pérez^a, David De Uña-Iglesias^b y Lorenzo Monserrat^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bInstituto de investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Comité científico, Health in Code, A Coruña, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: marialuisacardio@gmail.com (M.L. Peña-Peña).

On-line el 20 de mayo de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Monserrat L. Left ventricular noncompaction: a disease in search of definition. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:112–115.
2. Peña-Peña ML, Monserrat L. Risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. The role of genetic testing. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:333–340.
3. Arndt AK, Schafer S, Drenckhahn JD, et al. Fine Mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2013;93:67–77.
4. Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet.* 1997;61:642–650.
5. Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: an update. *Appl Clin Genet.* 2015;8:189–200.
6. Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left ventricular noncompaction: a distinct genetic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:949–966.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.02.009>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.