

Tomás Ripoll-Vera^{a,b,*}, Jorge Álvarez Rubio^{a,b}, Mercedes Iglesias^a, Inés Losada López^{b,c}, Asunción Ferrer-Nadal^{b,d} y Juan González Moreno^{b,c}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISBa), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^cServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^dServicio de Nefrología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: tripoll@hsl.es (T. Ripoll-Vera).

On-line el 25 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2638–2651.
2. García-Pavía P, Avellana P, Bornstein B, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:523–526.
3. Chacko L, Martone R, Bandera F, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2020;41:1439–1447.
4. Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2016;37:3525–3531.
5. González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:991–1004.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.05.027>

0300-8932/

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

Isquemia miocárdica neonatal y calcificaciones, presentación de un caso de calcificación arterial generalizada de la infancia



Neonatal myocardial ischemia and calcifications. Report of a case of generalized arterial calcification of infancy

Sr. Editor:

La calcificación arterial generalizada de la infancia (CAGI) (*Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM] 208000) es una enfermedad rara que afecta a 1/391.000–566.000 recién nacidos y se caracteriza por la mineralización tisular aberrante, de modo que el depósito anómalo de calcio en la capa elástica interna de los vasos arteriales medios y grandes del organismo y una proliferación en la capa íntima de las arterias musculares conllevan un estrechamiento de la luz arterial y una repercusión clínica en el territorio que irriga¹.

El diagnóstico de esta entidad, sospechado por clínica de isquemia miocárdica y calcificaciones vasculares y periarticulares en tejidos blandos, se confirma con estudio genético. En el 70% de los casos publicados, se ha identificado una mutación en el gen *ENPP1* (OMIM 173335), que codifica la ectonucleótido pirofosfata/fosfodiesterasa 1, que genera un pirofosfato inorgánico esencial inhibidor fisiológico de la calcificación arterial. En el resto, las mutaciones se han objetivado en el gen *ABCC6* que codifica la proteína MRP6, una proteína transmembrana transportadora ABC (*cassete* de unión a trifosfato de adenosina)².

No hay tratamiento específico, aunque parece que los bisfosfonatos aumentan la supervivencia en algunos casos. El pronóstico depende de la extensión de la calcificación y de las complicaciones asociadas, que determinan que muchos de estos pacientes fallezcan precozmente³.

Debido a la escasez de casos clínicos publicados y los resultados del estudio genético realizado, consideramos de interés su descripción aquí.

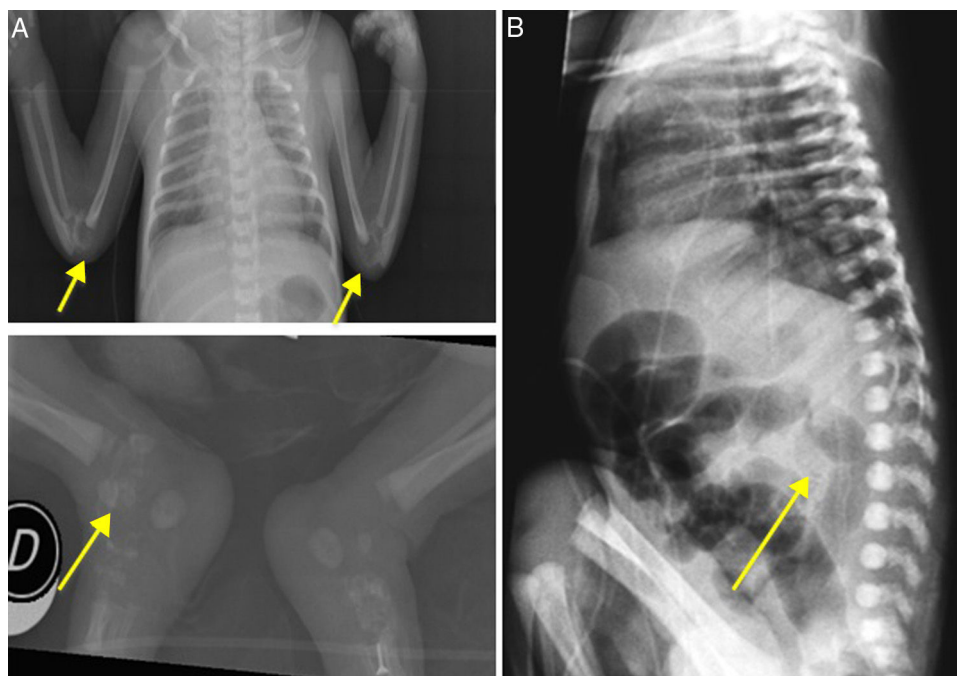


Figura 1. A: radiografía de las extremidades (las flechas señalan las calcificaciones). B: radiografía de abdomen: calcificación de la aorta descendente.

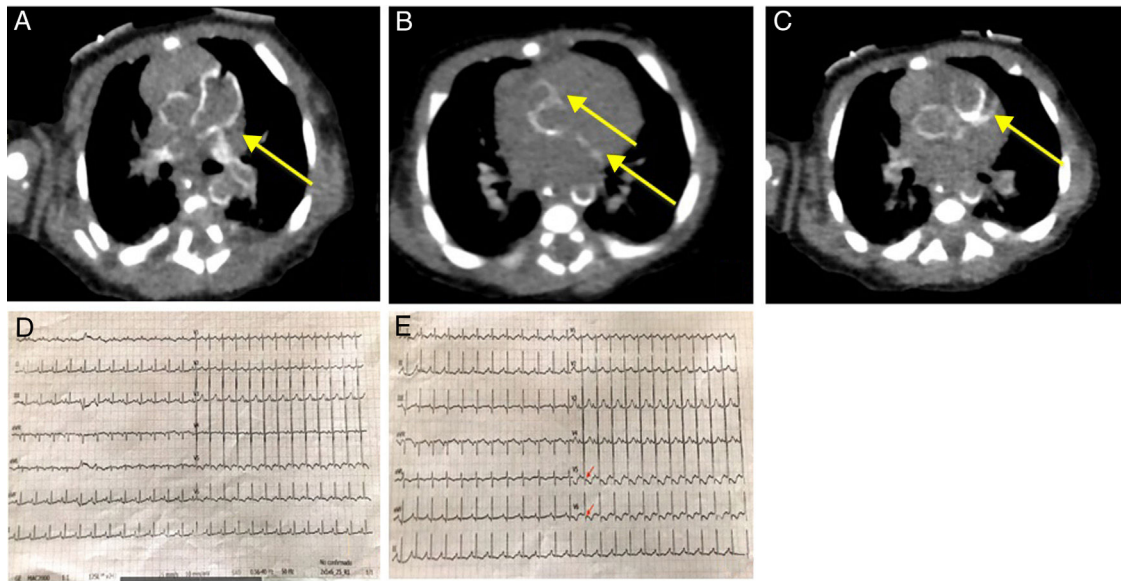


Figura 2. Tomografía computarizada y electrocardiograma. A: calcificación de la arteria pulmonar y la aorta ascendente. B: arterias coronaria derecha (arriba) y circunfleja (abajo). C: arteria descendente anterior izquierda. D: electrocardiograma inicial. E: electrocardiograma posterior (las flechas señalan el descenso del ST en V₅ y V₆).

Se presenta el caso de un recién nacido de 33 semanas de edad gestacional que ingresó en la unidad neonatal por prematuridad.

En la exploración inicial se observó una marcada limitación para la extensión de ambos codos y la movilización de la cadera. Se realizaron radiografías de las extremidades y se observaron calcificaciones periarticulares (figura 1A). Se realizó también un electrocardiograma, como se muestra en la figura 2D. La ecografía cardíaca realizada al tercer día de vida mostraba una estructura normal con función miocárdica conservada, pero hiperecogenicidad de las arterias coronarias. En la tomografía computarizada toracoabdominal, se observó una calcificación desde la aorta ascendente hasta las ramas ilíacas, carótidas y humerales, con daño coronario y pulmonar (figura 2A-C). El estudio del metabolismo fosfocálcico fue normal.

A los 14 días de vida, sufrió un episodio brusco de empeoramiento clínico con pausa respiratoria y datos de bajo gasto cardíaco, con palidez generalizada y relleno enlentecido, acidosis mixta grave e hiperlactacidemia grave asociada. Se realizó una nueva ecocardiografía, que mostró disfunción ventricular grave con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 27%, con mayor hipocontractilidad de los segmentos inferolaterales, electrocardiograma con descenso del segmento ST en las derivaciones V₅ y V₆ (figura 2E) y elevación de biomarcadores cardíacos, por lo que se diagnosticó infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST complicado con shock cardiogénico y se inició soporte inotrópico y se le trasladó a un hospital de tercer nivel.

En dicho hospital, recuperó parcialmente la función ventricular y ante el diagnóstico probable de CAGI se inició tratamiento con pamidronato intravenoso. Hubo un empeoramiento clínico progresivo y falleció a los 34 días de vida.

El estudio genético del caso presentado, realizado mediante secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*) de exones codificantes y regiones intrónicas flanqueantes (panel NextGeneDx/Imagen, España, para CAGI) de los genes *ABCC6* y *ENPP1*, con el kit Nextera XT (Illumina, Estados Unidos) y secuenciación (MiSeq System, Illumina, Estados Unidos) de librerías (2 × 150) más secuenciación por Sanger de regiones de interés con cobertura <

100 × (exones 1 y 8 de *ENPP1* y exón 2 de *ABCC6*) reveló, aparte de variantes frecuentes, una variante en heterocigosis previamente descrita⁴ en el gen *ENPP1*, en la última posición del exón 4, c.556G > C, p.Gly186Arg, considerada patogénica (*Sorting Intolerant from Tolerant Algorithm* [SIFT], Polyphen2-HDIV [HumDiv; 0.999], Polyphen2-HVAR [HumVar; 0.986], MutationTaster [*disease causing*] y *Combined Annotation Dependent Depletion* [CADD] score de 34) al afectar a un dominio altamente conservado de la proteína somatomedina B2, y otra también en heterocigosis en el intrón 13 (c.1405+5G > C), ausente en *gnomAD* y no descrita en la literatura. Dichas variantes segregaron en ambos progenitores, sanos, y cada una de ellas se hallaba en un alelo procedente de cada progenitor. El paciente desarrolló la enfermedad por heterocigosis compuesta (con disposición trans) semejante al modo de herencia autosómico recesiva, ya descrita en varias familias afectas de CAGI^{2,5}. Por otra parte, según la predicción *in silico* (*Human Splicing Finder*) para esta nueva variante, esta produciría la rotura del sitio dador de *splicing* (variación, -40,36%), lo que podría afectar al correcto procesamiento del ácido ribonucleico mensajero y va a favor del efecto patogénico de este cambio. No obstante, hay que tener en cuenta también que algunos pacientes² presentan solo una mutación patogénica de *ENPP1* en un solo alelo y tienen un fenotipo patológico compatible.

La CAGI es una enfermedad muy poco frecuente, con clínica variable dependiendo de la extensión y localización del territorio afectado por la calcificación vascular.

Las mutaciones en los genes *ENPP1* y *ABCC6* se han descrito como la causa en los casos publicados hasta ahora^{2,3}.

El pronóstico es fatal en la mayoría de los casos, y es importante la sospecha clínica para dirigir el estudio genético específico, puesto que la identificación de la mutación permite realizar un adecuado asesoramiento genético a la familia⁵.

Agradecimientos

A la familia, por permitir la difusión del caso.

Ignacio del Castillo Velilla^{a,◇}, Mercedes Ludeña del Río^a,
Jesús Cecilio López-Menchero Oliva^{a,b}, Cristina Ramos Navarro^c,
Eva Bermejo-Sánchez^d y Natalia Bejarano Ramírez^{a,b,◇,*}

^aUnidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^bFacultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, España

^cUnidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^dUnidad de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

◇ Estos autores han contribuido por igual al artículo.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: nbejarano@sescam.jccm.es

(N. Bejarano Ramírez).

On-line el 19 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Chong CR, Hutchins GM. Idiopathic infantile arterial calcification: the spectrum of clinical presentations. *Pediatr Dev Pathol.* 2008;11:405–415.
2. Nitschke Y, Baujat G, Botschen U, et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either *ENPP1* or *ABCC6*. *Am J Hum Genet.* 2012;90:25–39.
3. Brunod I, Tosello B, Hassid S, et al. Generalized arterial calcification of infancy with a novel *ENPP1* mutation: a case report. *BMC Pediatr.* 2018;18:217.
4. Staretz-Chacham O, Shukrun R, Barel O, et al. Novel homozygous *ENPP1* mutation causes generalized arterial calcifications of infancy, thrombocytopenia, and cardiovascular and central nervous system syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179:2112–2118.
5. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information, GeneReviews. Ferreira C, Ziegler S, Gahl WA. Generalized Arterial Calcification of Infancy. 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392903/>. Consultado 20 May 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.05.026>

0300-8932/

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

Evolución de la cirugía cardíaca congénita mínimamente invasiva: alejándose de la línea media



Changes in minimally invasive congenital cardiac surgery. Moving away from the midline

Sr. Editor:

La cirugía cardíaca mínimamente invasiva (CCMI) ha surgido hace relativamente poco para la reparación quirúrgica de la cardiopatía congénita (CC)¹⁻⁶. Se han publicado nuestros excelentes resultados desde el punto de vista quirúrgico cuando se usa un enfoque de CCMI y nuestra experiencia de 20 años comprende actualmente más de 1.000 casos¹. Incluye diferentes enfoques quirúrgicos, que van desde miniesternotomías (ME) inferiores mínimamente invasivas hasta minitoracotomías anteriores derechas y minitoracotomías laterales derechas (MTLD).

El proceso de transición que llevó desde una esternotomía completa hasta estrategias quirúrgicas menos invasivas requirió mejoras en el instrumental quirúrgico y las estrategias de perfusión para mejorar la exposición quirúrgica mientras se mantenía una pequeña incisión, con lo que se ampliaba la implementación desde casos simples, como el cierre de la comunicación interauricular (CIA), hasta casos más complejos,

como el cierre de la comunicación interventricular (CIV), la reparación parcial de la comunicación auriculoventricular y la reparación parcial del retorno venoso pulmonar.

Nuestro protocolo actual incluye un enfoque personalizado basado en el sexo del paciente y la enfermedad preexistente. Utilizamos el enfoque de la ME, sobre todo al comienzo de nuestra experiencia, y ahora lo reservamos principalmente para los lactantes más pequeños con CIV. Posteriormente se introdujo la minitoracotomía anterior derecha para el tratamiento de la CC simple (principalmente CIA) de las niñas, para evitar una incisión en la línea media. Más recientemente, hemos desplazado la incisión todavía más lateralmente y hemos introducido la MTLD (figura 1A). Esta se ha convertido en nuestro enfoque preferido, ya que se puede aplicar para la reparación quirúrgica de varias CC al tiempo que ofrece excelentes resultados tanto estéticos como en satisfacción del paciente³.

En el enfoque MTLD, se crea una toracotomía derecha de 3 a 4 cm en el cuarto o el quinto espacio intercostal, dependiendo de la afección principal de que se trate (figura 1B,C). La incisión se extiende desde la línea axilar media hasta la anterior. La canulación periférica que permite la derivación cardiopulmonar se ha adoptado como una práctica estándar en los casos de CCMI y actualmente nuestro protocolo institucional permite una canulación arteriofemoral segura en pacientes de peso ≥ 15 kg y la canulación venosa femoral en si el peso es ≥ 7 kg. La canulación de

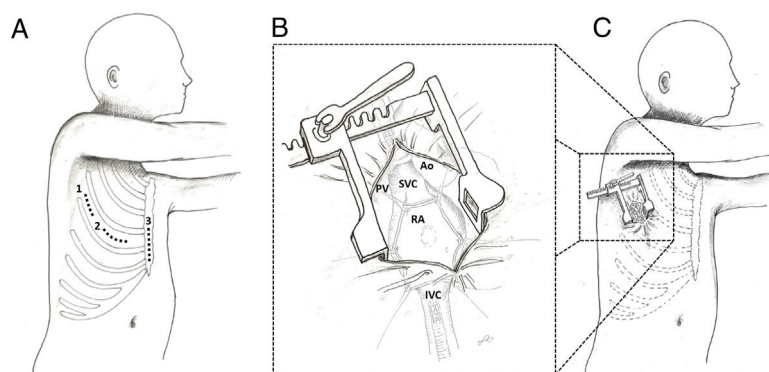


Figura 1. Diferentes accesos para la cirugía cardíaca pediátrica mínimamente invasiva. A: representación gráfica de los 3 diferentes tipos de acceso de la cirugía cardíaca mínimamente invasiva utilizados en la Universidad de Padua; 1, minitoracotomía lateral derecha; 2, minitoracotomía anterior derecha. 3, miniesternotomía inferior de la línea media. B: primer plano. C: representación gráfica de una minitoracotomía lateral derecha con las estructuras anatómicas a las cuales se puede acceder por este acceso. AD: aurícula derecha; Ao: aorta; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior; VP: venas pulmonares.