

## Síndrome de Timothy exclusivamente cardíaco (COTS): miocardiopatía periparto y QT largo



### Cardiac-only Timothy Syndrome (COTS): Peripartum Cardiomyopathy and Long QT Syndrome

#### Sr. Editor:

El síndrome de QT largo (SQTL) se caracteriza por una prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares<sup>1</sup>. Más de 17 genes (que codifican canales de potasio, sodio y calcio) se han relacionado con él: en el 75% de los casos se encuentran variantes en *KCNQ1* (SQTL 1), *KCNH2* (SQTL 2) y *SCN5A* (SQTL 3). En al menos un 1-5%, se detectan variantes en otros genes como *CACNA1C*, relacionado con el síndrome de Timothy o SQTL 8<sup>1,2</sup>.

Se presenta un caso de síndrome de Timothy que comenzó como miocardiopatía periparto (MPP), sin ninguna otra manifestación extracardiaca, entidad recientemente denominada *Cardiac-only Timothy Syndrome* (COTS)<sup>1</sup>.

Una mujer de 32 años consultó por disnea 1 semana después del parto. La paciente había tenido otro embarazo años atrás, sin complicaciones. Estable hemodinámicamente, presentaba signos

de congestión sistémica y pulmonar. El electrocardiograma mostró inversión generalizada de onda T con intervalo QT corregido por Bazett (QTc) de 561 ms (figura 1A). No había recibido ningún fármaco prolongador del QT y se descartaron alteraciones hidroelectrolíticas. Un ecocardiograma transtorácico mostró un ventrículo izquierdo de tamaño normal, sin hipertrofia, con disfunción ventricular moderada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] del 36%) e hipocinesia general. El *strain* longitudinal global era del -8,2% (figuras 2A y B, vídeo 1 del material adicional). No se observaron extrasístoles ni arritmias en la telemetría durante la hospitalización. Tras tratamiento con diuréticos, bisoprolol y enalapril, fue mejorando progresivamente y se le dio el alta hospitalaria tras 7 días. Persistía la inversión generalizada de la onda T de V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub> en el electrocardiograma y QTc de 532 ms (figura 1B).

La evolución fue satisfactoria; un ecocardiograma transtorácico a los 6 meses evidenció una FEVI normal (68%) y un *strain* longitudinal global del -23% (figura 2C, vídeo 2 del material adicional). La resonancia cardíaca mostró función y tamaño biventricular normales, sin realce tardío. En el electrocardiograma desapareció la inversión de la onda T, pero persistía el QTc prolongado (figura 1C).

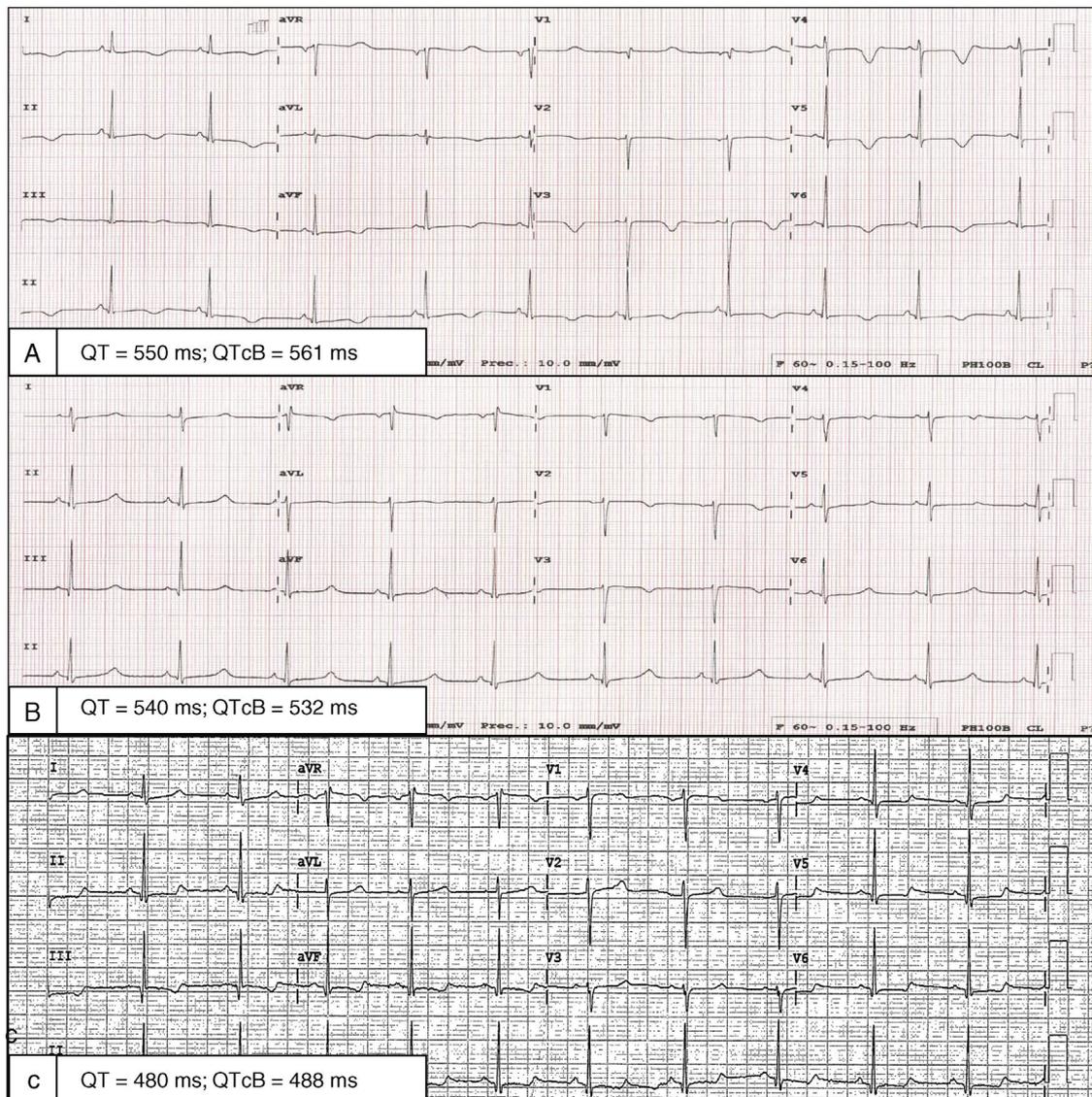
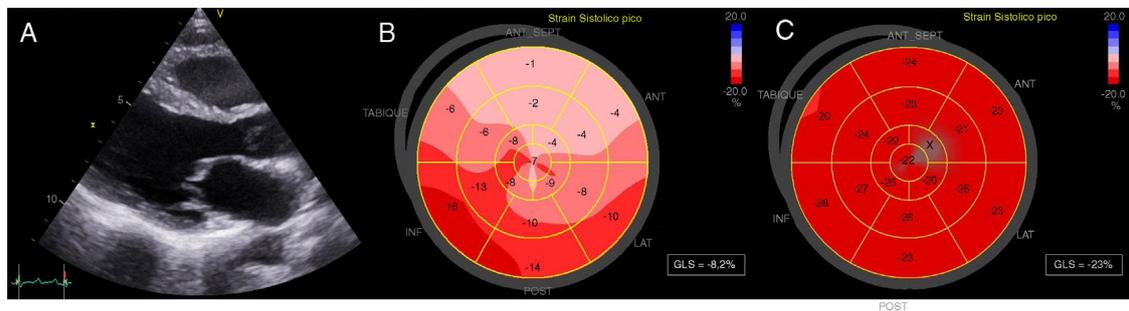


Figura 1. Electrocardiograma: ingreso (A), alta hospitalaria (B) y 6 meses después (C). QTcB: intervalo QT corregido por fórmula de Bazett.



**Figura 2.** Ecocardiograma: tamaño del ventrículo izquierdo normal (A) y *strain* longitudinal global (GLS) muy disminuido (B), que se normalizó tras 6 meses (C).

Se realizó un estudio genético mediante ultrasecuenciación masiva con un panel de 218 genes relacionados con canalopatías y miocardiopatías. Se detectó la variante p.Arg518Cys en el gen *CACNA1C* (exón 12), clasificada como patogénica según los criterios vigentes<sup>1,3,4</sup>. La paciente no tiene antecedentes familiares de muerte súbita ni de miocardiopatías; sus padres y su hijo presentan QTc normal, sin cardiopatía estructural, y no son portadores de la variante, por lo que es *de novo*.

Actualmente se encuentra asintomática y mantiene el QTc < 500 ms con bloqueadores beta y evitando los fármacos prolongadores del QT.

El gen *CACNA1C* codifica la subunidad alfa-1 del canal de calcio tipo L dependiente de voltaje; consta de 4 dominios homólogos (DI-DIV) interconectados y cada dominio incluye 6 segmentos transmembrana (S1-S6). Es esencial para la fase de meseta del potencial de acción, la excitabilidad, la contracción de los miocitos y la regulación de expresión génica<sup>1</sup>. Variantes patogénicas resultantes en pérdida de función del canal se han relacionado con síndromes de onda J, mientras que la ganancia de función se ha relacionado con 4 fenotipos diferentes<sup>1,2</sup>:

- Síndrome de Timothy: caracterizado por SQTL, sindactilia, malformaciones cardíacas, dismorfismos faciales y trastornos del espectro autista. Se inicia en la infancia e implica alto riesgo de muerte súbita. Todas las variantes descritas son *de novo* en los diferentes segmentos transmembrana S6<sup>1,2</sup>.
- SQTL aislado: las variantes que lo originan ocurren en los *linker* citoplásmicos y los extremos terminales N y C<sup>2</sup>.
- Sindactilia, retraso psicomotor e hipertensión pulmonar sin SQTL: se ha descrito recientemente en relación con la variante p.Arg1024Gly<sup>5</sup>.
- COTS (síndrome de Timothy exclusivamente cardíaco): se ha descrito en 3 familias (12 casos) en las que existía alguno de los siguientes fenotipos a partir de los 20 años, sin hallazgos extracardiacos: SQTL, miocardiopatía hipertrófica (MCH), defectos septales y muerte súbita<sup>1</sup>. Se identificaron las variantes p.Arg518Cys y p.Arg518His, localizadas en el *linker* DI-DII. Había cosegregación, con penetrancia completa y expresividad variable, y ninguna fue *de novo*. Un caso índice, portadora de la variante de nuestra paciente, comenzó como MPP y SQTL a los 25 años; presentaba una comunicación interventricular, y 7 años después desarrolló MCH<sup>1</sup>, que nuestra paciente actualmente no padece. Recientemente se ha descrito otra familia con MCH, SQTL y la misma variante<sup>4</sup>. Estudios funcionales (*whole cell patch clamp*) mostraron una mezcla de pérdida y ganancia de función del canal, con menor densidad de corriente global y aumento de la corriente tardía y ventana<sup>1</sup>. Además, existen defectos en el tráfico del canal y menor concentración del mismo en la membrana celular<sup>1</sup>.

Como este canal es fundamental para la excitabilidad-contracción muscular<sup>1</sup>, consideramos que puede producirse hipertrofia o disfunción ventricular transitoria por mal manejo del calcio.

La MPP se caracteriza por disfunción ventricular antes o después del parto. Aunque de etiología desconocida, existe evidencia actual de que la prevalencia de truncamientos en genes relacionados con miocardiopatía dilatada es similar en la MPP, y la titina es el más frecuente en ambas entidades, pero no el único<sup>6</sup>.

Se describe con este caso la asociación de MPP y SQTL como primera manifestación de COTS. La presencia de un SQTL junto con MPP o MCH debe suscitar la sospecha de posibles variantes patogénicas en *CACNA1C*.

## CONFLICTO DE INTERESES

I. Cárdenas-Reyes es empleada de Health in Code S.L. L. Monserrat-Iglesias es accionista de Health in Code S.L.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2010.04.001](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.04.001).

José M. Larrañaga-Moreira<sup>a</sup>, Sonsoles Quintela-García<sup>b</sup>, Ivonne J. Cárdenas-Reyes<sup>c</sup>, Cayetana Barbeito-Caamaño<sup>d</sup>, Lorenzo Monserrat-Iglesias<sup>c,e</sup> y Roberto Barriales-Villa<sup>a,e,\*</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cardiopatías Familiares, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, CardioModelo, Hospital HM Modelo, A Coruña, España

<sup>c</sup>Departamento Científico, Health in Code S.L., A Coruña, España

<sup>d</sup>Unidad de Imagen Cardíaca, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

<sup>e</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [rbarrialesv@gmail.com](mailto:rbarrialesv@gmail.com) (R. Barriales-Villa).

On-line el 28 de marzo de 2019

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boczek NJ, Ye D, Jin F, et al. Identification and functional characterization of a novel CACNA1C-mediated cardiac disorder characterized by prolonged QT intervals with hypertrophic cardiomyopathy, congenital heart defects, and sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:1122–1132.
2. Landstrom AP, Boczek NJ, Ye D, et al. Novel long QT syndrome-associated missense mutation, L762F, in CACNA1C-encoded L-type calcium channel imparts a slower inactivation tau and increased sustained and window current. *Int J Cardiol.* 2016;220:290–298.
3. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–424.
4. Bagnall RD, Ingles J, Dinger ME, et al. Whole genome sequencing improves outcomes of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:419–429.
5. Kosaki R, Ono H, Terashima H, Kosaki K. Timothy syndrome-like condition with syndactyly but without prolongation of the QT interval. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1657–1661.
6. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016;374:233–241.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.01.017>  
0300-8932/

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

## Supervivencia a largo plazo tras el tratamiento quirúrgico frente al percutáneo de prótesis aórticas degeneradas



### Long-term Survival After Surgery Versus Transcatheter Technique to Treat Degenerated Aortic Bioprostheses

#### Sr. Editor:

Actualmente las prótesis biológicas suponen más del 80% de las válvulas implantadas mediante cirugía. La posibilidad del implante percutáneo de prótesis aórtica (TAVI) sobre una válvula biológica degenerada en muchas ocasiones inclina la balanza hacia una bioprótesis. Algunos metanálisis han mostrado que este tipo de intervención, menos invasiva que la cirugía abierta, produce una mortalidad hospitalaria similar a la de la cirugía<sup>1</sup>. Sin embargo, todavía se desconocen los resultados a largo plazo y este argumento se utiliza en algunas ocasiones para indicar, cuando una bioprótesis se degenera, una cirugía abierta sobre un mediastino hostil ya intervenido.

El objetivo del presente estudio es conocer la supervivencia a largo plazo tras un TAVI comparado con la cirugía abierta para tratar bioprótesis aórticas degeneradas.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo que utiliza una base de datos digital de recogida prospectiva. Se seleccionó a todos los pacientes intervenidos en nuestro centro entre enero de 2012 y noviembre de 2018 mediante técnicas transcáteter o cirugía abierta a los que se implantó una prótesis aórtica debido a una degeneración bioprotésica. Se excluyó a los pacientes con otra cirugía valvular o de aorta proximal concomitante.

El objetivo primario fue comparar la supervivencia a largo plazo entre ambos tipos de técnicas. El objetivo secundario fue el combinado de supervivencia y reingresos hospitalarios de causa cardiovascular.

Las variables continuas se expresan como mediana [intervalo intercuartílico]. Para minimizar los sesgos propios de los estudios observacionales, se emparejó a los pacientes por índice de propensión (IP). Este índice se calculó con una regresión logística en la que la variable dependiente era TAVI o cirugía; como variables independientes, se seleccionaron las relacionadas con la supervivencia desde un punto de vista teórico, siguiendo así las recomendaciones de expertos<sup>2</sup>. Después de obtener el valor del IP, se seleccionó a los pacientes operados mediante cirugía abierta que tenían un IP similar al del grupo de TAVI según el método del «vecino más cercano» (*nearest neighbor*) con reemplazo. Se comprobó el equilibrio final entre ambos grupos mediante varios métodos estadísticos.

Una vez creadas las parejas, se realizó una comparación mediante gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier calculando un *log-rank test* estratificado.

Las características de los pacientes y las prótesis implantadas se muestran en la **tabla 1**. La cohorte analizada tiene alto riesgo, con EuroSCORE II de 7,1 [5,6–9,7] para TAVI y 8,6 [4,9–10,8] para cirugía.

Después de crear 57 parejas, la mortalidad hospitalaria de la cirugía y el TAVI fueron 2 (3,5%) y 4 (7%), con diferencia no significativa ( $p = 0,68$ ). La mediana de seguimiento fue de 33,9 [6,5–50,7] meses y no hubo pérdidas. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se muestran en la **figura 1 A**. Las supervivencias a 1, 3 y 5 años en el grupo de cirugía frente al de TAVI fueron del 77,2% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 64,0–86,1%), el 77,2% (IC95%, 64,0–86,1%) y el 67,5% (IC95%, 51,4–79,3%) frente al 94,6% (IC95%, 84,1–98,2%), el 79,9% (IC95%, 57,9–91,3%) y el 74,5% (IC95%, 50,9–87,9%). El *log-rank test* fue no significativo tanto para la supervivencia ( $p = 0,25$ ) como para el objetivo combinado ( $p = 0,67$ ), como se muestra en la **figura 1 B**.

Se presenta a 114 pacientes emparejados a los que se practicó un TAVI o cirugía para implantar una válvula aórtica debido a una bioprótesis degenerada. Hasta donde sabemos, esta serie, con un elevado riesgo quirúrgico, supone la serie comparativa más grande y con mayor seguimiento publicada hasta el momento.

Según se infiere por la superposición de los intervalos de confianza, las curvas de supervivencia en ambos grupos pueden ser equiparables. A los 3 y a los 5 años, la supervivencia se aproxima al 80 y el 70% respectivamente. Estos resultados concuerdan con los de Ejiófor et al.<sup>3</sup>, que recientemente han comparado la supervivencia a 3 años de 22 parejas. Los autores de este trabajo retrospectivo concluyeron que la mortalidad hospitalaria era similar y describieron una supervivencia ligeramente superior al 75% en ambos grupos a los 3 años.

En torno al 70–90% de los pacientes con prótesis biológicas degeneradas no se reintervienen y esta degeneración aumenta por 4,5 el riesgo de muerte<sup>4</sup>. Este estudio demuestra que el procedimiento percutáneo consigue al menos la misma supervivencia a 5 años que la cirugía y podría disminuir el porcentaje de pacientes que fallecen con una degeneración protésica no intervenida.

La principal limitación de este estudio radica en el tamaño muestral, que hace que el emparejamiento no sea perfecto y muestre diferencias medias estandarizadas > 10%. Otras variables posiblemente relevantes, como la presencia de enfermedad coronaria, el número de vasos o el número de injertos aortocoronarios, no pudieron siquiera formar parte de la creación del IP a pesar de las diferencias entre ambos grupos. Además, se trata de un estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo, y por lo tanto sujeto a los posibles sesgos y limitaciones inherentes a este diseño metodológico. No obstante, se trata de la serie comparativa más grande publicada hasta el momento, por lo que se lo puede considerar un estudio piloto y generador de hipótesis.

Por lo tanto, a falta de estudios multicéntricos con gran tamaño muestral, la presente serie indica que la supervivencia a 5 años podría ser la misma para ambos grupos.