



6113-4. MIOCARDIOPATÍA HCN4: MÁS ALLÁ DEL CANAL DE POTASIO

José Francisco Gil Fernández<sup>1</sup>, Lidia María Carrillo Mora<sup>2</sup>, Francisco Castro García<sup>3</sup>, Santiago Escudero Cárceles<sup>3</sup>, Serena Evelina Margaretha Munteanu<sup>4</sup>, María Sabater Molina<sup>4</sup> y Juan Ramón Gimeno Blanes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, <sup>3</sup>Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España y <sup>4</sup>Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Resumen

**Introducción y objetivos:** HCN4 conforma los canales iónicos que conducen la corriente If, importante en la actividad de marcapasos del nodo sinusal. El síndrome de disfunción sinusal (SDS) y la miocardiopatía no compactada (MNC), entre otras entidades, se han relacionado a mutaciones en dicho gen, con patrón de herencia autosómica dominante. Esta asociación está poco reportada en la literatura. El objetivo es realizar una revisión de pacientes que presentan variantes en HCN4.

**Métodos:** Estudio descriptivo de portadores de mutación en HCN4 recogidos en el registro de cardiopatías familiares de un hospital de tercer nivel a fecha de marzo de 2024. En una primera fase de *screening* se recogieron todos los probando no relacionados con variante genética en HCN4. Para el análisis se realizó una segunda revisión que descartó otras variantes que justificasen fenotipo, diagnóstico principal no relacionado o cosegregación no compatible.

**Resultados:** Se identificaron 21 probando y 12 variantes distintas en nuestro registro. La mutación más prevalente entre las familias fue p.Arg378Cys. Tras la exclusión se analizaron 5 familias: H4359 (p.Arg375His); H1950, H2794, H4778 (p.Arg378Cys); y H2579 (p.Pro165Ser). Se identificaron un total de 14 pacientes portadores de variantes genéticas en HCN4 (tabla). La edad media fue de 33 ± 15 años, siendo el 50% mujeres. El 57% se encontraban asintomáticos, mientras que el 14% presentaban disnea de esfuerzo e insuficiencia cronotropa, un 21% presentó síncope y 1 paciente refirió palpitaciones. La presencia de bradicardia sinusal fue objetivada en el 100% de los portadores mientras que la hipertrabeculación en el 79%. 1 paciente presentó fibrilación auricular durante el seguimiento y 2 requirieron implante de marcapasos (MCP). El 36% presentaba alteraciones de la repolarización mientras que 1 paciente presentó QTc largo y disfunción ventricular ligera que regresó a la normalidad tras implante de marcapasos. 1 tío paterno del probando de H4359 falleció de muerte súbita y no se pudo estudiar más allá a la familia. Los pacientes con HCN4 *wild-type* estudiados presentaron fenotipos dentro de la normalidad.

| Características de los pacientes analizados |          |      |          |      |          |             |    |     |    |          |
|---------------------------------------------|----------|------|----------|------|----------|-------------|----|-----|----|----------|
| Familia                                     | Variante | Sexo | Paciente | Edad | Síntomas | Bradicardia | NC | MCP | FA | Alt. Rep |

|              |           |       |          |    |               |    |    |    |    |    |
|--------------|-----------|-------|----------|----|---------------|----|----|----|----|----|
| <b>H4359</b> | Arg375His | Varón | A-II.3   | 62 | No            | Sí | No | No | No | No |
| <b>H4359</b> | Arg375His | Mujer | A-II.4   | 42 | No            | Sí | X  | No | No | No |
| <b>H4359</b> | Arg375His | Mujer | A-III.1  | 17 | Ins. crono    | Sí | Sí | No | No | No |
| <b>H4359</b> | Arg375His | Mujer | A-III.2  | 16 | No            | Sí | Sí | No | No | No |
| <b>H4359</b> | Arg375His | Varón | A-III.3  | 12 | Síncope       | Sí | Sí | Sí | No | Sí |
| <b>H1950</b> | Arg378Cys | Varón | B-II.1   | 51 | Ins. crono    | Sí | Sí | Sí | No | No |
| <b>H1950</b> | Arg378Cys | Mujer | B-III.1  | 21 | No            | Sí | Sí | No | No | No |
| <b>H1950</b> | Arg378Cys | Mujer | B-III.2  | 20 | No            | Sí | Sí | No | No | No |
| <b>H2794</b> | Arg378Cys | Varón | C-III.15 | 48 | Palpitaciones | Sí | Sí | No | Sí | Sí |
| <b>H2794</b> | Arg378Cys | Mujer | C-IV.1   | 25 | No            | Sí | Sí | No | No | No |
| <b>H2794</b> | Arg378Cys | Mujer | C-IV.2   | 29 | No            | Sí | Sí | No | No | No |
| <b>H4778</b> | Arg378Cys | Varón | D-III.3  | 41 | Síncope       | Sí | Sí | No | No | Sí |
| <b>H4778</b> | Arg378Cys | Varón | D-III.6  | 32 | No            | Sí | Sí | No | No | Sí |
| <b>H2579</b> | Pro165Ser | Varón | F-II.1   | 43 | Síncope       | Sí | No | No | No | Sí |

Alt. Rep: alteración de la repolarización; FA: fibrilación auricular; Ins. crono: insuficiencia cronotropa; MCP: marcapasos; NC: no compactación; X: dato no disponible.

**Conclusiones:** Mutaciones patogénicas en HCN4 deberían considerarse como una entidad propia al relacionarse con fenotipo mixto de SDS y MNC y producir síntomas como insuficiencia cronotropa, síncope y llegar a requerir intervenciones como el implante de MCP, aunque generalmente presentan curso benigno.