

## Cartas científicas

**La miocardiopatía dilatada con intervalo QT corto indica un déficit primario de carnitina****Dilated Cardiomyopathy With Short QT Interval Suggests Primary Carnitine Deficiency****Sr. Editor:**

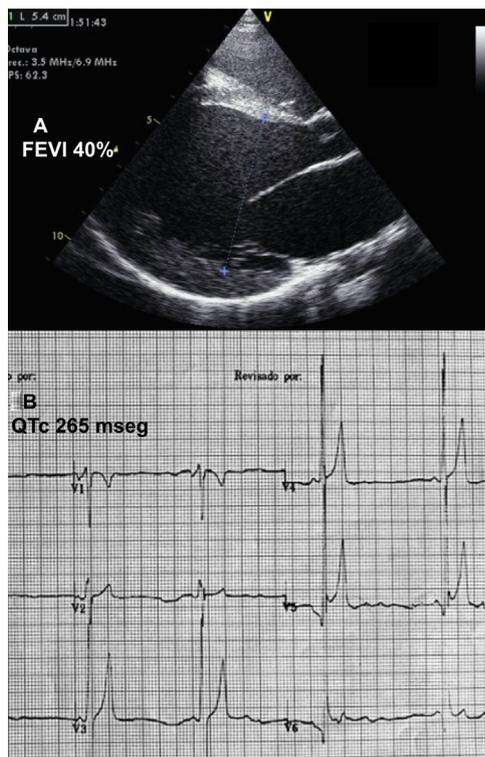
Distintas enfermedades específicas pueden causar miocardiopatía dilatada, aunque en la mayoría de los casos no se consigue identificar causa alguna y se la considera idiopática. La diferenciación entre formas idiopáticas y secundarias es esencial, dado que algunas de estas son potencialmente reversibles.

Se presenta el caso de una niña de 11 años, adoptada al año de vida desde Kazajistán. A los 2 años ingresó en cuidados intensivos de otro hospital por un cuadro de dificultad respiratoria, y se diagnosticó miocardiopatía dilatada secundaria a posible miocarditis. Asociaba talla baja (puntuación Z, -3). Se la trató con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos, digital y bloqueadores beta, y se la derivó a nuestra unidad a los 10 años de edad por empeoramiento de su grado funcional. En la ecocardiografía, el ventrículo izquierdo presentaba dilatación grave, con diámetro telediastólico de 54 mm (puntuación Z, +6) y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 40% (figura 1A). Destacaba trabeculación miocárdica marcada, sin cumplir criterios de no compactación y regurgitación mitral moderada-grave funcional. La resonancia magnética confirmó

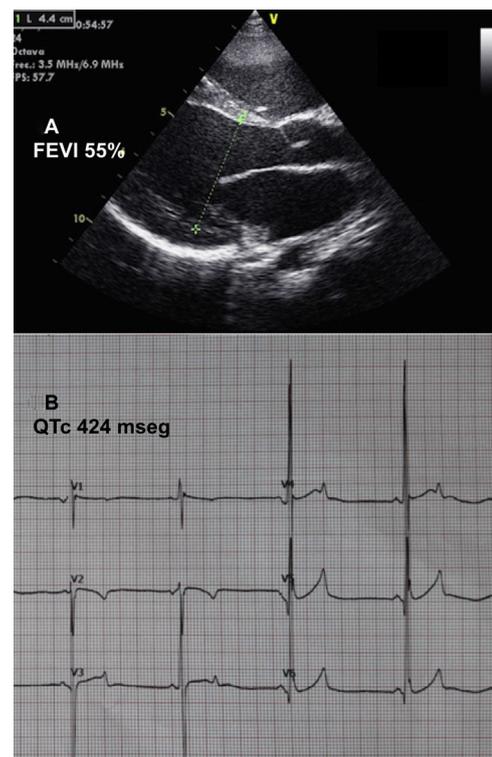
los hallazgos ecocardiográficos y demostró retención patológica de gadolinio subepicárdica en la región anterolateral. En el electrocardiograma destacaba bradicardia sinusal grave con ondas T anormales, picudas y con voltajes muy altos en las derivaciones precordiales medias, así como un intervalo QT extremadamente corto (QTc, 265 ms) (figura 1B). Se realizó Holter de 24 h, que no registró ninguna arritmia.

Debido a la excepcional asociación del síndrome QT corto (habitualmente enfermedad puramente eléctrica) con miocardiopatía, se estudió una etiología común que explicara la coexistencia de ambas condiciones. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre causas de QT corto, y entre ellas se encontraron el déficit primario de carnitina (DPC) y otras alteraciones de la beta-oxidación de los ácidos grasos. Tras extracción de estudio metabólico, se inició tratamiento empírico con levo-carnitina. El amonio en sangre resultó en 365  $\mu\text{mol/l}$  (valores normales, 10-60  $\mu\text{mol/l}$ ); la creatinina, 260 U/l (valores normales, 0-145), y la carnitina, 1,3  $\mu\text{mol/l}$  (diagnóstico, <5; valores normales, 14-69,7). Se incrementó progresivamente la dosis de carnitina hasta 200 mg/kg/día ajustándola según las concentraciones. En la ecocardiografía, tras 6 meses de tratamiento, el ventrículo izquierdo se redujo, la contractilidad mejoró (figura 2A) y quedó una regurgitación mitral trivial. El intervalo QT se normalizó (figura 2B). La paciente se encuentra asintomática y se han suspendido los fármacos para la insuficiencia cardíaca.

Se realizó estudio genético por secuenciación masiva (NGS), que detectó la variante c.865C>T (p.Arg289\*), un truncamiento



**Figura 1.** Ecocardiografía (A) y electrocardiografía (B) antes del tratamiento. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



**Figura 2.** Ecocardiografía (A) y electrocardiografía (B) después del tratamiento. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

patogénico en el gen *SLC22A5*, en heterocigosis simple. Dicha variante se describió previamente en otro paciente con DPC en combinación con otra variante patogénica<sup>1</sup>. Se analizó una muestra de fibroblastos y se demostró una clara disminución del transporte de carnitina intracelular respecto a los controles, con lo que se confirmó la sospecha de DPC.

El DPC es una enfermedad genética rara, autosómica recesiva, que afecta a 1:40.000-1:120.000 personas<sup>2</sup>. Se debe a la presencia de 2 alelos mutados (bien en homocigosis o 2 mutaciones en heterocigosis compuesta) en *SLC22A5*, que codifica el transportador *OCTN2*, encargado del transporte de carnitina dentro de las células. La carnitina es un cofactor esencial para que los ácidos grasos de cadena larga pasen a través de la membrana interna de las mitocondrias para la beta-oxidación. Los ácidos grasos no utilizados se acumulan en los tejidos afectados. Esta enfermedad tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, como miopatía, hepatomegalia, hiperamoniemia, crisis recurrentes de hipoglucemia y miocardiopatía hipertrófica o dilatada, que puede ser su única manifestación<sup>2,3</sup>. Esta afección se incluye en el cribado neonatal en algunas comunidades autónomas de España.

En nuestro caso, pese a no contar con una segunda variante patogénica, el estudio en fibroblastos confirmó la sospecha de DPC. Se desconoce si pudieran existir alteraciones genéticas poco habituales, no detectables por NGS, que alteren el comportamiento de este gen a nivel proteico (variantes intrónicas profundas, en regiones promotoras o que afecten al *splicing*), por lo que son necesarios estudios funcionales para confirmar esta hipótesis.

En cuanto a las características del electrocardiograma, hace décadas se describieron alteraciones en el DPC, con ondas T anormales, picudas en derivaciones precordiales medias<sup>4</sup> similares a las secundarias a hiperpotasemia. Otros autores han descrito a pacientes con DPC, miocardiopatía y acortamiento del intervalo QT<sup>3,5</sup>. Roussel et al.<sup>5</sup> comprobaron en un modelo animal de ratones que el tratamiento con Mildronate (que induce deficiencia de carnitina) reproducía el fenotipo con aparición de miocardiopatía (hipertrófica) y QT corto. Algunos autores señalan que la predisposición a la muerte súbita de los pacientes con defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos, como el DPC, se debe a arritmias por alteración de la repolarización eléctrica secundarias a disfunción de canales iónicos. Ferro et al.<sup>6</sup> demostraron que una alta concentración de acilcarnitinas de cadena larga altera la corriente de potasio del  $I_{Kr}$ .

El caso que se presenta lleva a 2 conclusiones. En primer lugar, ante todo paciente afectado de miocardiopatía dilatada, es esencial

descartar siempre etiologías potencialmente tratables, máxime en niños. En el caso de que sea una enfermedad hereditaria, se podrá asesorar a otros familiares. En segundo lugar, ante todo paciente en el cual concurren QT corto y miocardiopatía dilatada, debe sospecharse un DPC, ya que, de diagnosticarse a tiempo, se puede tratar y revertir completamente la afección cardíaca<sup>1,3-5</sup>.

Francesca Perin<sup>a,\*</sup>, María del Mar Rodríguez-Vázquez del Rey<sup>a</sup>, Carmen Carreras-Blesa<sup>a</sup>, Luisa Arrabal-Fernández<sup>b</sup>, Juan Jiménez-Jáimez<sup>c</sup> y Luis Tercedor<sup>c</sup>

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

<sup>b</sup>Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Granada, España

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

\* Autor para correspondencia:

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

On-line el 27 de octubre de 2017

## BIBLIOGRAFÍA

- Dubrowski SF, McKinney JT, Amat di San Filippo C, Giak Sim K, Wilcken B, Longo N. Validation of dye-binding/high-resolution thermal denaturation for the identification of mutations in the *SLC22A5* gene. *Hum Mutat.* 2006;25:306–313.
- Amat di San Filippo C, Taylor MR, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;94:162–166.
- Fu L, Huang M, Chen S. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean Circ J.* 2013;43:785–792.
- Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, et al. Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis: a treatable cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1981;305:385–390.
- Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2016;13:165–174.
- Ferro F, Ouillé A, Tran T, Fontanaud P, Bois P, Babuty D. Long chain acylcarnitines regulate the hERG channel. *PLoS ONE.* 2012;7:e41686.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.08.018>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Daño cardíaco en paciente con enfermedad de Behçet. Integración diagnóstica y terapéutica



### Cardiac Involvement in a Patient With Behçet Disease. Diagnostic and Therapeutic Approach

Sr. Editor:

Un paciente de 56 años sin factores de riesgo cardiovascular ingresó en nuestro hospital por angina de esfuerzo y astenia de 1 semana de evolución. Entre sus antecedentes destacaban enfermedad de Behçet, con ingreso previo en la UCI por hemoptisis masiva en relación con aneurismas pulmonares que precisaron lobectomía pulmonar derecha, y hepatitis B por probable contagio tras transfusión. Se encontraba en periodo de remisión de la enfermedad y recibía tratamiento inmunosupresor (interferón alfa-2a) y antiviral (entecavir).

Al ingreso, el paciente se encontraba asintomático. El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal con bloqueo auriculoventricular 2:1 y QRS ancho con morfología de bloqueo de rama

derecha y hemibloqueo anterior izquierdo. La ecocardiografía transtorácica no mostró anomalías.

Se llevó a cabo coronariografía (figura A y B), que mostró 2 aneurismas calcificados en el segmento proximal de la arteria descendente anterior y de la circunfleja. El aneurisma de la circunfleja estaba parcialmente trombosado y el flujo distal enlentecido. La angiografía por tomografía computarizada coronaria confirmó la presencia de 2 aneurismas saculares (figura C y D). Las imágenes de reconstrucción multiplanar muestran el verdadero tamaño del aneurisma de la arteria circunfleja (30 × 24 mm) (figura E y F, flechas), con cuello estrecho (figura E, flecha fina), pared calcificada (en «cascara de huevo»), trombo y luz residual irregular. El aneurisma en la arteria descendente anterior es más pequeño (15 × 14 mm; figura E, cabeza de flecha), con pared también calcificada.

Tras realizar un estudio electrofisiológico que confirmó la localización infrahisiana del bloqueo auriculoventricular, se implantó un marcapasos bicameral AAI-DDDR definitivo. Después se llevó a cabo una cirugía de *bypass* aortocoronario para controlar los aneurismas y revascularizar implantando la arteria mamaria