

- Fernández Guerrero ML, Rivas P, Rábago R, Núñez A, de Górgolas M, Martinell J. Prosthetic valve endocarditis due to *Listeria monocytogenes*. Report of two cases and reviews. *Int J Infect Dis*. 2004;8:97-102.
- Pocar M, Passolunghi D, Moneta A, Donatelli F. Fulminant prosthetic valve endocarditis caused by *Listeria monocytogenes*. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:1077.
- Carrasco-Chinchilla F, Sánchez-Espín G, Ruiz-Morales J, Rodríguez-Bailón I, Melero-Tejedor JM, Ivanova-Georgieva R, et al. Influencia de una estrategia de alerta multidisciplinaria en la mortalidad por endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:380-6.

- Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SE. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:313-36.
- Azimi PH, Koranyi K, Lindsey KD. *Listeria monocytogenes*: synergistic effects of ampicillin and gentamicin. *Am J Clin Pathol*. 1979;72:974-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.03.010>

## La importancia del estudio familiar y genético: la mutación p.L3778F en el receptor de la rianodina probablemente no cause un fenotipo tan grave



### The Importance of Family-genetic Screening: The Phenotype Caused by the p.L3778F Ryanodine Receptor Mutation is Likely Less Severe Than Previously Thought

Sr. Editor:

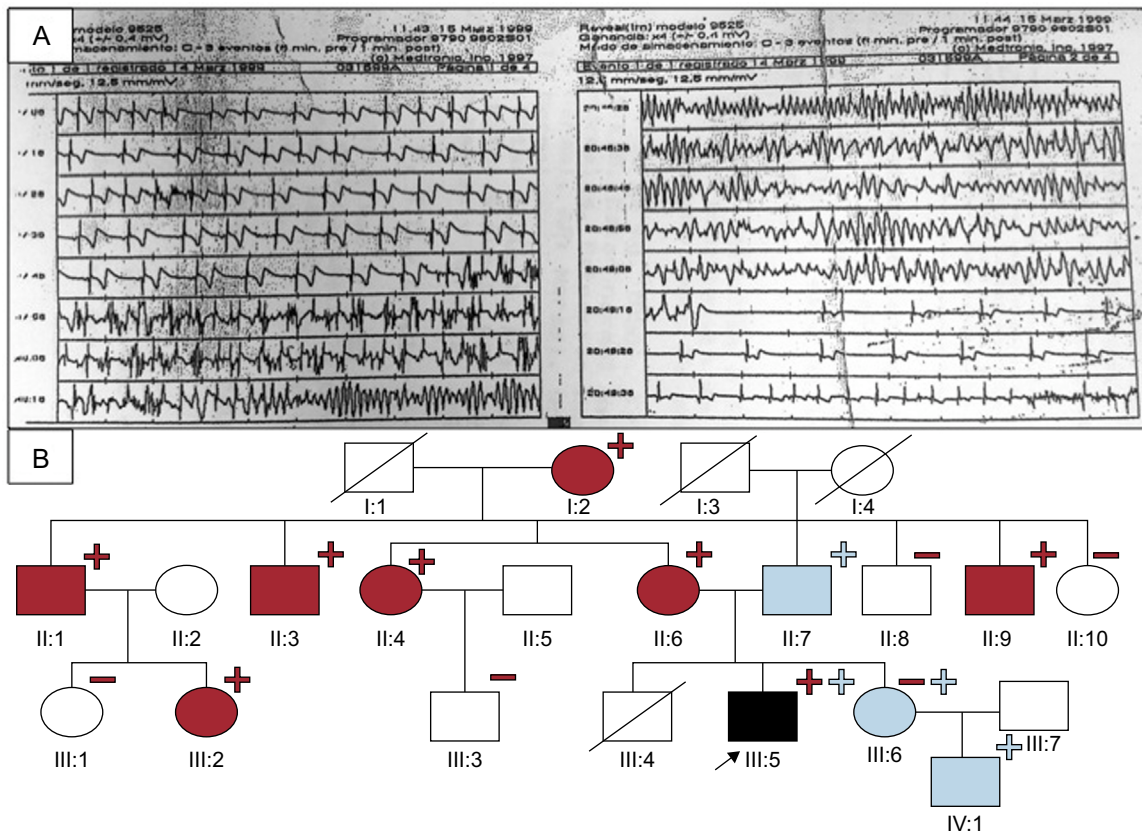
Presentamos el caso de una familia con antecedentes de muerte súbita a edad temprana, inicialmente diagnosticada de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) con mutación p.L3778F en el gen del receptor de la rianodina (*RyR2*). Años después, mediante un completo estudio familiar y genético con *Next Generation Sequencing* (NGS), se identificó una segunda mutación patológica en el gen *KCNQ1* relacionada con síndrome de QT largo

tipo 1 (SQTL1). Se demostró que la gravedad del fenotipo probablemente se debía a ambas mutaciones y no únicamente a p.L3778F en *RyR2* como se había publicado previamente<sup>1</sup>.

El caso índice (III:5) sufrió una parada cardiorrespiratoria a los 8 años mientras nadaba, con recuperación completa tras reanimación. Su hermano de 10 años había muerto súbitamente también nadando (autopsia normal).

El electrocardiograma (ECG) del caso índice mostró bradicardia sinusal con un QTc de 440 ms, mientras que el ecocardiograma, el Holter y la ergometría fueron normales. Dado el contexto de la parada cardiorrespiratoria se sospechó SQTL y se pautó tratamiento con bloqueadores beta (BB). Se realizó estudio electrofisiológico, sin inducción de arritmias y se implantó un Holter subcutáneo. A los 10 años, tras un esfuerzo físico, sufrió un síncope, y se observó una taquicardia ventricular polimórfica autolimitada (figura A).

Se derivó al paciente a un centro especializado en canalopatías para completar estudios y, tras realizar estudio genético mediante cribado mutacional (cromatografía líquida desnaturalizante de



**Figura.** A: registro de la taquicardia ventricular polimórfica. B: árbol familiar. /: fallecido; -: no portadores en heterocigosis de L3778F en *RyR2* (azul) y/o E449R\*14 en *KCNQ1* (rojo); +: portadores en heterocigosis de L3778F en *RyR2* (azul) y/o E449R\*14 en *KCNQ1* (rojo); círculo: mujer; cuadrado: varón; flecha: caso índice; relleno azul: paciente con TVPC (según consenso europeo y americano)<sup>3</sup>; relleno negro: clínicamente afectado de SQTL y TVPC; relleno rojo: paciente con SQTL; *RyR2*: receptor de la rianodina; SQTL1: síndrome de QT largo tipo 1; TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

**Tabla**Características de los portadores de las mutaciones en *KCNQ1* y/o *RyR2*

Caso	Sexo	Edad de diagnóstico (años)	Síncope	QTc (ms)	Mutación Glu449Arg*14 ( <i>KCNQ1</i> )	Mutación Leu3778Phe ( <i>RyR2</i> )
I:2	M	86	No	476	+	–
II:1	V	67	No	446	+	–
II:3	V	65	No	461	+	–
II:4	M	64	No	474	+	–
II:6	M	62	No	467	+	–
II:9	V	57	No	483	+	–
III:2	M	28	No	446	+	–
II:7	V	63	No	432	–	+
III:5	V	10	Sí	440	+	+
III:6	M	39	No	416	–	+
IV:1	V	5	No	406	–	+

M: mujer; *RyR2*: receptor de rianodina; V: varón.

alto rendimiento [DHPLC]) y Sanger de los genes *RyR2*, *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1* y *KCNE2*, se identificó una mutación *missense* en heterocigosis en *RyR2* (p.L3778F). Se trató con BB, denervación simpática izquierda e implante de desfibrilador automático implantable. Se buscó la mutación en su madre, su padre y su hermana, todos asintomáticos, y se detectó en los dos últimos (figura B). La mutación no estaba descrita y el caso se publicó dentro de una serie de pacientes con TVPC, en la que se destacaba el mal pronóstico de los portadores varones<sup>1</sup>.

Años más tarde, la familia se trasladó de comunidad y el sobrino de 5 años del caso índice (IV:1) fue remitido a consulta para estudio. Estaba asintomático, pero se confirmó que era portador de la mutación familiar. Llamaba la atención que tanto su abuelo de 63 años (II:7) como su madre de 39 (III:6) fueran portadores y se mantuvieran asintomáticos con ECG, ergometría y Holter normales (excepto extrasistolia ventricular aislada de dos morfologías al inicio del ejercicio, que desapareció con el esfuerzo en una ergometría del abuelo).

Ante la sospecha de una segunda mutación, se realizó al caso índice un estudio genético mediante NGS (195 genes). Además de la mutación p.L3778F en *RyR2*, se detectó otra mutación en *KCNQ1* (g.2610034\_2610035insC, que ocasiona un transcrito aberrante con codón de parada en aminoácido 463, p.E449R\*14), una mutación previamente publicada y relacionada con el SQT1<sup>2</sup>. Esta mutación no se había detectado en el estudio previo del paciente realizado mediante DHPLC/Sanger<sup>1</sup>.

Se continuó el estudio en colaboración con otros centros. La mutación en *KCNQ1* se confirmó en 7 familiares (figura B), todos asintomáticos y con ECG basales con QTc medio de  $460 \pm 15$  ms (tabla). Según los actuales criterios diagnósticos, y dado que hasta un 25% de los pacientes con SQT1 pueden tener en condiciones basales un QTc normal, los portadores de esta mutación patogénica se diagnosticaron de SQT1<sup>3</sup>.

Se pautaron BB a los portadores de ambas mutaciones, además de recomendar que se evitaran los fármacos que prolonguen el QT a los portadores de la mutación en *KCNQ1*. Hasta ahora todos permanecen asintomáticos, excepto el caso índice, único portador de ambas mutaciones, que sufrió a los 19 años una descarga apropiada del desfibrilador automático implantable.

En conclusión, en esta familia la mutación aislada p.L3778F en *RyR2* probablemente no se relacione con un fenotipo tan grave como se ha publicado previamente aunque, hasta que no haya más estudios, no se puede descartar totalmente su patogenicidad, ya que la ergometría puede ser normal en pacientes afectados de TVPC<sup>4</sup>. La gravedad del caso índice y, probablemente en el hermano fallecido, se debería a la presencia de las dos mutaciones. El método

DHPLC/Sanger puede dar falsos negativos y el estudio genético por NGS supera estas limitaciones<sup>5</sup>. Finalmente, se destaca la penetrancia incompleta y la expresividad variable del SQT1<sup>3,6</sup>, el valor del test genético para detectar a los portadores asintomáticos<sup>3,6</sup> y la importancia de la colaboración entre centros para conseguir un estudio familiar completo.

**FINANCIACIÓN**

Este artículo ha sido financiado parcialmente por fondos de la Red de Investigación Cardiovascular (RIC) (RD12/0042/0069, RD12/0042/0049).

María del Val Groba-Marco<sup>a</sup>, Fernando Benito-Bartolomé<sup>b</sup>, Marcos García-Aguado<sup>c</sup>, Irene García-Hernández<sup>d</sup>, Juan Ramón Gimeno-Blanes<sup>e</sup> y Roberto Barriales-Villa<sup>f,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Unidad de Arritmias, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>f</sup>Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

\* Autor para correspondencia:

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

On-line el 16 de mayo de 2016

**BIBLIOGRAFÍA**

- Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini F, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106:69–74.
- Kapa S, Tester DJ, Salisbury BA, Harris-Kerr C, Pungliya MS, Alders M, et al. Genetic testing for long QT syndrome-distinguishing pathogenic mutations from benign variants. *Circulation*. 2009;120:1752–60.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932–63.

4. Ruiz-Hernández PM, Wangüemert-Pérez F. Sensibilidad y valor predictivo negativo de la ergometría para el diagnóstico de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Rev Esp Cardiol. 2015;68:545–6.
5. D'Argenio V, Frisso G, Precone V, Boccia A, Fienga A, Pacileo G, et al. DNA sequence capture and next-generation sequencing for the molecular diagnosis of genetic cardiomyopathies. J Mol Diagn. 2014;16:32–44.

6. Jiménez-Jáimez J, Álvarez M, Algarra M, Macías-Ruiz R, Peñas R, Valverde F, et al. Baja penetrancia clínica en sujetos portadores de mutación patogénica para las canalopatías cardíacas. Rev Esp Cardiol. 2013;66:275–81.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.03.011>

## Diagnóstico inesperado de una interrupción de la vena cava inferior durante el fallo de un cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda



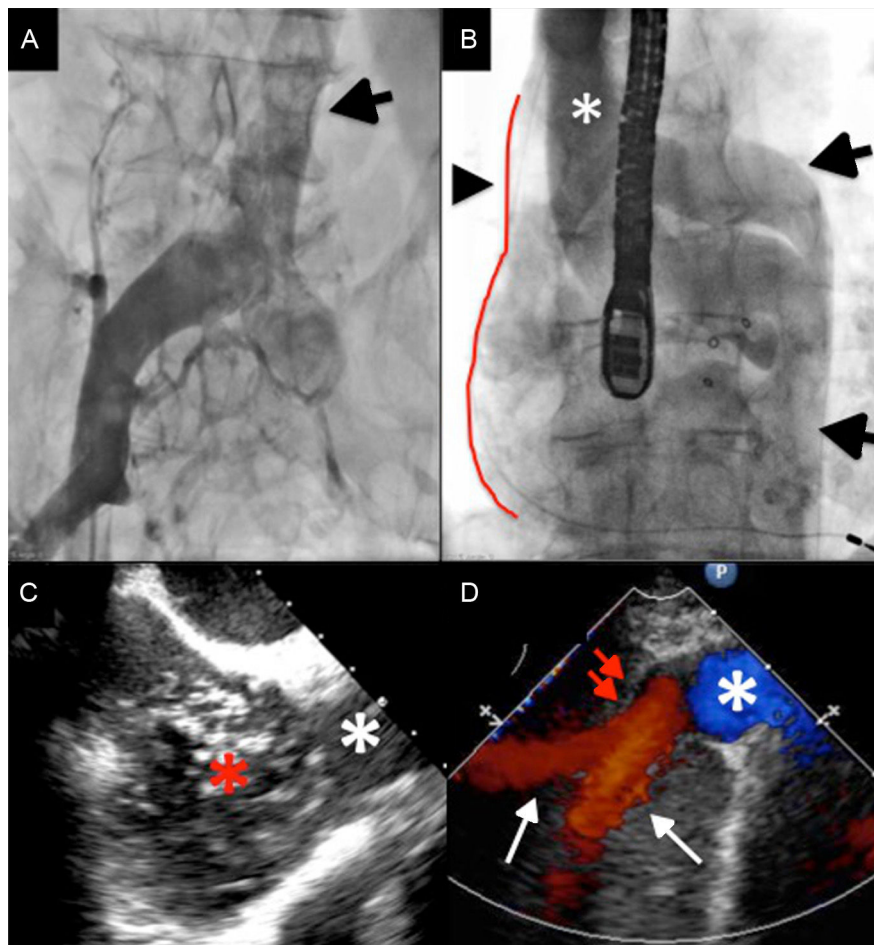
### Unexpected Interrupted Inferior Vena Cava Diagnosed During Failed Transcatheter Left Atrial Appendage Closure

Sr. Editor:

Varón de 88 años, con antecedentes de remplazo de válvula aórtica con prótesis biológica, implante de marcapasos y fibrilación auricular crónica y en tratamiento anticoagulante (dabigatrán 110 mg × 2), ingresó por una hemorragia digestiva grave. Se diagnosticó una angiodisplasia intestinal y se interrumpió el tratamiento anticoagulante. Se programó un cierre endovascular de la orejuela auricular izquierda (OAI) con el dispositivo

Amplatzer Amulet (St. Jude Medical)<sup>1</sup>, dado que el paciente tenía 4 puntos tanto en la escala HAS-BLED como en la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Tras la introducción de la vaina en la vena femoral derecha, una guía convencional con punta en J de 0,035" cruzó repetidas veces al lado izquierdo de la columna vertebral. La inyección de contraste confirmó la ausencia de vena cava inferior (VCI) derecha y mostró la presencia combinada de una VCI izquierda y una continuación por la vena hemiácigos (figura 1), lo que se confirmó en la angiografía por tomografía computarizada (figura 2). En consecuencia, se suspendió la intervención y finalmente se canceló. Es de destacar que la proyección de eje largo de la VCI transgástrica en la ecocardiografía transesofágica mostró las venas hepáticas y señaló claramente una interrupción de la VCI (figura 1).

Todas las variaciones congénitas aisladas de la VCI son consecuencia de un desarrollo embrionario anormal y afectan aproximadamente a un 4% de la población<sup>2</sup>. Dada la amplia variedad existente de anomalías de persistencia, regresión o



**Figura 1.** A: flebografía que muestra una VCI izquierda (flecha) y la ausencia de VCI derecha. B: continuación por la hemiacigos (2 flechas) y, debido al cruce de la ácigos (asterisco), el retorno venoso sistémico inferior desemboca en la vena cava superior (punta de flecha y limitado por la línea roja). C: proyección de eje largo de la VCI transgástrica en la ecocardiografía transesofágica; vena cava superior (estrella blanca); microburbujas en la aurícula izquierda procedentes de la vena cava superior después de la inyección en la VCI izquierda (estrella roja). D: VCI (estrella blanca), venas hepáticas (flechas rojas); interrupción de la VCI (flechas blancas). VCI: vena cava inferior. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.